

Thema: **Stellenwert der sonographischen Lungenbiometrie in
der pränatalen Vorhersage einer Lungenhypoplasie**

Habilitationsschrift

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt – Universität

von

Herrn Dr. Kai – Sven Heling
geboren am 5.2.1967 in Bad Saarow – Pieskow

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Eingereicht am: 13.11.2003

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Faber
2. Prof. Dr. med. K. – L. Waag

Abstract

Schlagwörter: Lungenhypoplasie; sonographische Lungenbiometrie; Lung-to-Head-Ratio; Zwerchfellhernie

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Anwendung der sonographischen Lungenbiometrie in der Pränataldiagnostik zur Erkennung einer Lungenhypoplasie.

Im ersten Abschnitt wurden anhand definierter Messebenen Normwerte für verschiedene biometrische Parameter (Durchmesser, Länge) der fetalen Lunge erstellt.

Im zweiten Abschnitt wurde diese Meßmethode mit Hilfe eines Hochrisikokollektivs (N=29) für die intrauterine Entwicklung einer Lungenhypoplasie hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht. Es konnte nur eine sehr geringe Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Messebenen festgestellt werden. Die Vierkammerblickebene wies mit Werten für die Sensitivität von 57% und 44 % sowie für die Spezifität von 42 % und 50 % noch die höchste Validität auf.

Eine Fehlbildung, die typischerweise mit der Ausbildung einer Lungenhypoplasie einhergeht, ist die kongenitale Zwerchfellhernie. Da die beschriebenen Messebenen bei dieser Fehlbildung nur schwer zu verwenden sind, wurde in der Literatur ein neuer Parameter, die Lung-to-Head-Ratio, in die pränatale Diagnostik eingeführt.

In einem dritten Abschnitt wurde die Lung-to-Head-Ratio (LHR) prospektiv in ihrer prognostischen Aussagekraft bei 18 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie untersucht. Neben dem Outcome (Überleben) wurden auch neonatale Ventilationsparameter sowie das Risiko der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie untersucht. Für die LHR konnte kein signifikanter Einfluß auf das Outcome gefunden werden. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der pränatal bestimmten Lungengröße und dem postnatalen Verlauf der Beatmungsparameter bzw. dem Risiko der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie gefunden werden.

Die sonographische Erkennung einer Lungenhypoplasie ist möglich. Mit den derzeit vorhandenen Messebenen ist jedoch eine Einschätzung der Prognose einer Lungenhypoplasie pränatal nicht möglich. Die Ergebnisse unterstützen die Überlegungen, dass die kongenitale Zwerchfellhernie ein sehr komplexes Krankheitsbild ist, welches in seinem Schweregrad nicht nur durch einen Parameter (Lungengröße) eingeschätzt werden kann.

Key words: pulmonary hypoplasia; sonographic lung biometry; Lung-to-Head-Ratio; congenital diaphragmatic hernia

This study analysed the application of the sonographic lung biometry on the prenatal detection of pulmonary hypoplasia.

The first chapter defined sonographic levels for the measurement of different biometric parameter (diameter, length) of the fetal lung.

The second chapter analysed the application of this method regarding its predictive value in a group with high risk for developing pulmonary hypoplasia (N=29). The sensitivity and specificity of the various measurement levels was low. The level of the four chamber view had the highest validity with a sensitivity of 57 % and 44 % and with a specificity of 42 % and 50 %.

The congenital diaphragmatic hernia is a malformation which typically develops pulmonary hypoplasia. The above described measurement levels are difficult to reproduce in congenital diaphragmatic hernia. Therefore a new biometric parameter has been introduced in the literature, the lung-to-Head-Ratio (LHR).

In the third chapter the LHR was analysed concerning the evaluation of the prognosis in 18 fetuses with isolated diaphragmatic hernia. The following parameters were examined: outcome of the fetuses; neonatal ventilation parameters; occurrence of pulmonary hypertension. There was no significant correlation between the LHR at time of diagnosis of the diaphragmatic hernia and these parameters.

The prenatal detection of a pulmonary hypoplasia using the method of sonographic lung biometry is possible. But it is not possible to predict the severity of pulmonary hypoplasia in these cases. It would seem that the lung is a too complex organ for it to be prognostically judged only by measuring a single biometric parameter.

Inhaltsverzeichnis

	Abstract	2
	Abbildungsverzeichnis	8
	Danksagungen / Widmungen	10
	Abkürzungsverzeichnis	12
	Glossar	13
1.	Einleitung	15
2.	Die Sonographie der fetalen Lunge	18
2.1.	<i>Sonographie der normalen fetalen Lunge</i>	19
2.2.	<i>Sonographie bei Fehlbildungen der fetalen Lunge</i>	21
3.	Die Bedeutung der Lungenhypoplasie	24
3.1.	<i>Embryologie der Lunge</i>	25
3.2.	<i>Definition und Diagnostik der Lungenhypoplasie</i>	27
4.	Zielstellung der Arbeit	30
5.	Die pränatale sonographische Diagnostik der Lungengröße – Normalwerte	33
5.1.	<i>Einleitung</i>	34
5.2.	<i>Patienten und Methode</i>	35
5.3.	<i>Darstellung der Messmethodik</i>	36
5.4.	<i>Ergebnisse</i>	37
5.4.1.	<i>Variabilität der Messergebnisse</i>	37
5.4.2.	<i>Korrespondierende Messpaare</i>	37
5.4.2.1.	<i>Korrespondierende Messpaare des a.p.-Durchmessers in der Vierkammerblickebene</i>	38
5.4.2.2.	<i>Korrespondierende Messpaare des seitlichen Durchmessers in der Vierkammerblickebene</i>	39
5.4.2.3.	<i>Korrespondierende Messpaare der Lungenlänge</i>	40
5.4.3.	<i>Normwertkurven der Lungenbiometrie</i>	41
5.4.3.1.	<i>Lungenbiometrie in der Claviculaebene</i>	41

5.4.3.1.1.	<i>Anterior-posteriorer Durchmesser</i>	41
5.4.3.1.2.	<i>Seitlicher Durchmesser</i>	42
5.4.3.2.	<i>Lungenbiometrie in der Vierkammerblickebene</i>	43
5.4.3.2.1.	<i>Anterior-posteriorer Durchmesser</i>	43
5.4.3.2.2.	<i>Seitlicher Durchmesser</i>	44
5.4.3.3.	<i>Lungenlänge</i>	45
5.5.	<i>Diskussion</i>	46
6.	Die pränatale sonographische Diagnostik der Lungenhypoplasie	49
6.1.	<i>Einleitung</i>	50
6.2.	<i>Patienten und Methode</i>	51
6.3.	<i>Ergebnisse</i>	54
6.4.	<i>Diskussion</i>	64
7.	Die pränatale sonographische Diagnostik der Lungenhypoplasie bei isolierter Zwerchfellhernie	68
7.1.	<i>Einleitung</i>	69
7.2.	<i>Patienten und Methode</i>	72
7.2.1.	<i>Kenndaten des Untersuchungskollektivs</i>	75
7.2.1.1.	<i>Klinische Daten des Untersuchungskollektivs</i>	75
7.2.1.2.	<i>Geburtsgewicht bei der Entbindung</i>	76
7.2.1.3.	<i>Geburtslänge bei der Entbindung</i>	77
7.2.1.4.	<i>Bestimmung des Kopfumfanges</i>	78
7.2.2.	<i>Bestimmung der Lung-to-Head-Ratio</i>	79
7.2.3.	<i>Analyse der Beatmungsdaten</i>	80
7.3.	<i>Ergebnisse</i>	81
7.3.1.	<i>Outcome der Feten mit Zwerchfellhernie</i>	81
7.3.2.	<i>Begleitfaktoren und Outcome</i>	82
7.3.2.1.	<i>Schwangerschaftsalter bei der Diagnosestellung</i>	82
7.3.2.2.	<i>Schwangerschaftsalter bei der Entbindung und Geburtsmodus</i>	83
7.3.2.3.	<i>Seitenlokalisierung der Hernie</i>	84
7.3.2.4.	<i>Leberlokalisierung</i>	85

7.3.2.5.	<i>Fruchtwassermenge bei Diagnosestellung</i>	86
7.3.3.	<i>Biometrie der Lunge und Outcome</i>	87
7.3.3.1.	<i>Anterior-poster. Lungendurchmesser der kontralateralen Seite</i>	87
7.3.3.2.	<i>Seitlicher Lungendurchmesser der kontralateralen Seite</i>	88
7.3.3.3.	<i>Bestimmung der Lung-to-Head-Ratio</i>	89
7.3.3.4.	<i>Lung-to-Head-Ratio und Outcome</i>	90
7.3.3.5.	<i>Validität der Lung-to-Head-Ratio</i>	91
7.3.3.6.	<i>Lung-to-Head-Ratio bei Diagnose < 26 SSW</i>	92
7.3.3.7.	<i>Serielle Messungen der Lung-to-Head-Ratio</i>	93
7.3.3.8.	<i>Lung-to-Head-Ratio und Leberlokalisation</i>	94
7.3.4.	<i>Pränatal bestimmte Lungengröße (Lung-to-Head-Ratio) und postnatale Ventilationsparameter</i>	95
7.3.4.1.	<i>pCO₂ und Lung-to-Head-Ratio</i>	95
7.3.4.2.	<i>pO₂ und Lung-to-Head-Ratio</i>	96
7.3.4.3.	<i>FiO₂ und Lung-to-Head-Ratio</i>	97
7.3.4.4.	<i>Inspiratorischer Druck und Lung-to-Head-Ratio</i>	98
7.3.4.5.	<i>Oxydationsindex und Lung-to-Head-Ratio</i>	99
7.3.5.	<i>Pränatal bestimmte Lungengröße (LHR) und pulmonale Hypertonie</i>	100
7.3.5.1.	<i>Pulmonale Hypertonie, pCO₂ und Lung-to-Head-Ratio</i>	100
7.3.5.2.	<i>Pulmonale Hypertonie, pO₂ und Lung-to-Head-Ratio</i>	101
7.3.5.3.	<i>Pulmonale Hypertonie, FiO₂ und Lung-to-Head-Ratio</i>	102
7.3.5.4.	<i>Pulmonale Hypertonie, inspiratorischer Druck und Lung-to-Head-Ratio</i>	103
7.3.5.5.	<i>Pulmonale Hypertonie, Oxydationsindex und Lung-to-Head-Ratio</i>	104
7.4.	<i>Operationsmethode und Lung-to-Head-Ratio</i>	105
7.5.	<i>Wertung der Ergebnisse</i>	106
7.6.	<i>Diskussion</i>	108
7.6.1.	<i>Begleitfaktoren bei Zwerchfellhernie und Outcome</i>	108

7.6.2.	<i>Pränatale Diagnostik der Lungenhypoplasie bei Zwerchfellhernie</i>	111
7.6.3.	<i>Postnatale Beatmung und Outcome bei Zwerchfellhernie</i>	118
7.6.4.	<i>Intrauterine Chirurgie bei Zwerchfellhernie</i>	122
7.6.5.	<i>Intrauterine Chirurgie bei isolierter Zwerchfellhernie – Stimmen die Indikationen ?</i>	124
8.	Zusammenfassung	127
9.	Literaturverzeichnis	131
10.	Lebenslauf	151
11.	Index	152

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Querschnitt des fetalen Thorax in der VKB - Ebene.	Seite 36
Abbildung 2: Sagittaler Längsschnitt des fetalen Thorax.	Seite 36
Abbildung 3: Korrespondierende Messpaare (a.p.-Durchmesser).	Seite 38
Abbildung 4: Korrespondierende Messpaare (seitl. Durchmesser).	Seite 39
Abbildung 5: Korrespondierende Messpaare der Lungenlänge.	Seite 40
Abbildung 6: a.p.-Durchmesser in der Claviculaebene.	Seite 41
Abbildung 7: Seitlicher Durchmesser in der Claviculaebene.	Seite 42
Abbildung 8: a.p.-Durchmesser in der VKB – Ebene.	Seite 43
Abbildung 9: Seitlicher Durchmesser in der VKB – Ebene.	Seite 44
Abbildung 10: Lungenlänge.	Seite 45
Abbildung 11: Definition des Untersuchungskollektivs (Kapitel 6).	Seite 51
Abbildung 12: Darstellung des Untersuchungskollektivs (Kapitel 7).	Seite 72
Abbildung 13: Geburtsgewicht der Kinder.	Seite 76
Abbildung 14: Länge der Kinder.	Seite 77
Abbildung 15: Darstellung des Kopfumfanges.	Seite 78
Abbildung 16: Bestimmung der LHR.	Seite 79
Abbildung 17: Postnataler Verlauf der 18 geborenen Kinde..	Seite 81
Abbildung 18: Schwangerschaftsalter bei Diagnosestellung.	Seite 82
Abbildung 19: Schwangerschaftsalter bei der Entbindung.	Seite 83
Abbildung 20: Seitenlokalisation der Hernie und Outcome.	Seite 84
Abbildung 21: Leberlokalisation und Outcome.	Seite 85
Abbildung 22: Fruchtwassermenge bei Diagnose und Outcome.	Seite 86
Abbildung 23: a.p.-Durchmesser der kontralateralen Restlunge.	Seite 87
Abbildung 24: Seitlicher Durchmesser der kontralateralen Restlunge.	Seite 88
Abbildung 25: Messwerte der LHR.	Seite 89
Abbildung 26: LHR und Outcome.	Seite 90
Abbildung 27: LHR und Outcome bei Diagnose < 26 SSW.	Seite 92
Abbildung 28: Serielle Messungen der LHR.	Seite 93
Abbildung 29: Leberlokalisation, LHR und Outcome.	Seite 94
Abbildung 30: pCO ₂ und LHR.	Seite 95
Abbildung 31: pO ₂ und LHR.	Seite 96
Abbildung 32: FiO ₂ und LHR.	Seite 97
Abbildung 33: Inspiratorischer Druck und LHR.	Seite 98
Abbildung 34: Oxydationsindex und LHR.	Seite 99

Abbildung 35: $p\text{CO}_2$, LHR und pulmonale Hypertonie.	Seite 100
Abbildung 36: $p\text{O}_2$, LHR und pulmonale Hypertonie.	Seite 101
Abbildung 37: FiO_2 , LHR und pulmonale Hypertonie.	Seite 102
Abbildung 38: Inspiratorischer Druck, LHR und pulmonale Hypertonie.	Seite 103
Abbildung 39: Oxydationsindex, LHR und pulmonale Hypertonie.	Seite 104
Abbildung 40: Operationsmethode und LHR.	Seite 105

Danksagungen/Widmungen

Die Habilitationsarbeit ist nur durch die Hilfe und den Ansporn durch viele Freunde und Kollegen zustande gekommen.

In erster Linie möchte ich meinen Leiter und Mentor Professor Dr. Rainer Bollmann nennen. Er ermöglichte mir die entsprechenden Arbeitsbedingungen zur Erstellung der Arbeit und überließ mir das Thema. Gleichzeitig war er immer wieder ein unermüdlicher Motor und „Antreiber“, was ungemein hilfreich war. Neben der Motivation für die Thematik der Habilitation weckte er gleichzeitig in mir die Neigung und Freude zur beruflichen Beschäftigung mit der Geburtshilfe und der Pränataldiagnostik, wofür ich ihm sehr dankbar bin. Seine angenehme Leitungstätigkeit schuf und schafft ein angenehmes Klima in der Abteilung, die der wissenschaftlichen Arbeit sehr förderlich ist.

Weiterhin möchte ich den Freund und Mentor, Professor Dr. Rabih Chaoui erwähnen. Nicht nur dass er mir ein Lehrer in der pränatalen Ultraschalldiagnostik, in der Dopplersonographie und in der fetalen Echokardiographie war und ist, legte er bei mir die Grundlagen zum wissenschaftlichen Arbeiten. Die vorliegende Arbeit stellt ein Resultat aus vielen Stunden wissenschaftlicher Diskussionen, die immer sehr fruchtbar waren, dar. Auch er verstand es immer wieder auf das neue, das Interesse und den Ehrgeiz an einer zügigen Vollendung der Arbeit und der entsprechenden Publikationen zu wecken.

Mein Dank gilt weiterhin den Schwestern der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie (Verena Rogalski, Anke Weidemeier, Verena Tetzner, Tina Bauer, Anja Tischer), die sehr oft Verständnis für eine zusätzliche, mitunter auch zeitaufwendige Ultraschalluntersuchung aufbrachten, was nicht immer als selbstverständlich betrachtet werden kann.

Die gute Seele unserer Abteilung, unsere Sekretärin Frau Magerstädt, hat die Arbeit auf Rechtschreibung und Grammatik untersucht, wofür ich ihr sehr herzlich danken möchte.

Stellvertretend für die ständige Unterstützung und die angenehme wissenschaftliche Diskussion in der Abteilung für Pränatale Diagnostik und Therapie möchte ich Herrn PD Dr. Karim Kalache, Dr. John Hartung, Frau Dr. Anke Sarut Lopez und Frau Dr. Andrea Machlitt danken.

Ein großer Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse der Beatmungsdaten aus der Klinik für Neonatologie. Ich danke insbesondere Herrn Professor Dr. Roland R.

Wauer für die Überlassung der Akten und Herrn OA Dr. Hannes Hammer für die hilfreiche Interpretation der verschiedenen Befunde.

In der Klinik für Kinderchirurgie möchte ich insbesondere Herrn Professor Dr. Harald Mau und Frau OÄ Dr. Felicitas Eckoldt für die Hilfe bei der Beantwortung offener Fragen danken.

Frau PD Dr. Cornelia Tennstedt möchte ich für die stets kollegiale Zusammenarbeit bei den pathologisch – anatomischen Untersuchungen danken.

Neben vielen Freunden möchte ich natürlich meine Eltern in großer Dankbarkeit nennen, die nie den Glauben an ihren Sohn verloren und somit ebenfalls einen wichtigen Beitrag bei der Erstellung der Arbeit leisteten.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Freundin Andrea Thiemann danken. Die Erstellung der Habilitation verlangte viel Verständnis, weil doch sehr viel der zu knappen Freizeit dafür verwendet wurde. Umso mehr bin ich froh und glücklich, dass sie dieses immer hatte und immer unterstützend für mich da war und ist.

Kai – Sven Heling

Berlin im Februar 2003

Abkürzungsverzeichnis

a.p.	Anterior-posterior
CDH	Zwerchfellhernie (congenital diaphragmatic hernia)
Ct-A-Ratio	cardiothoracic-area-Ratio
Ct-Ratio	cardiothoracic ratio
DNA	Desoxyribonucleinsäure
ECMO	extracorporale Membranoxygenierung
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
KU	Kopfumfang
LH	Lungenhypoplasie
LHR	lung-to-head-ratio
Liver-down	intraabdominale Lage der Leber
Liver-up	intrathorakale Lage der Leber
Li	links
MAD	mittlerer arterieller Druck
NPV	Negativ prädiktiver Wert
OI	Oxydationsindex
Outcome	postnataler Ausgang der Kinder
PCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PHT	pulmonale Hypertonie
PPV	positiv prädiktiver Wert
PROM	vorzeitiger Blasensprung (premature rupture of membranes)
Querer Durchmesser	querer oder seitlicher Durchmesser
RAC	radial alveolar count
Re	rechts
SD	Standardabweichung (standard deviation)
Skelett	Skelettfehlbildungen
SUA	singuläre Umbilikalarterie
SSW	Schwangerschaftswoche
TA-Ratio	Thorax / Abdomen - Ratio
TAC	Truncus arteriosus communis
TOP	Beendigung der Schwangerschaft (termination of pregnancy)
VKB	Vierkammerblick
X	Mittelwert

Glossar

Anhydramnie:	fehlende Fruchtwassermenge.
Azinäre Entwicklung	Entwicklungsabschnitt der Lunge mit Entwicklung der Lungenendbläschen (Azini)
B – Bild – Sonographie	zweidimensionale Grauwertdarstellung mittels Ultraschall.
Bronchopulmonale Dysplasie	chronische Funktionsstörung der Lunge
Bronchodilatoren	Medikamente zur Weitstellung der Luftwege
Chromosomenaberration	Störung der Anzahl bzw. der Struktur der Chromosomen.
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung. Der Gasaustausch wird über eine externe, künstliche Lunge durchgeführt. Verfahren zur temporären Überbrückung von Lungenschäden.
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration.
Fruchtwasser	Schutz- und Nährstoffmedium des Feten, der im Fruchtwasser liegt. Stellt nach der 20 SSW zu großem Teil fetalen Urin dar. Auch Lungenflüssigkeit wird durch fetale Atembewegungen in das Fruchtwasser abgeatmet.
Gastroesophagealer Reflux	Rückfluß von Mageninhalt in den Oesophagus
Letal	mit dem Tode einhergehend
Lungenhypoplasie	Unterentwicklung der Lunge bei regelrechter Organanlage
Mekoniumaspiration	Einatmen von mekoniumhaltigem Fruchtwasser in die Lunge
Oxdationsindex	Parameter zur Indikationsstellung für eine ECMO - Behandlung
PCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck.
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck.
Pneumonie	Lungenentzündung
Polyhydramnion	vermehrte Fruchtwassermenge.
Potter Sequenz	Fehlen beider Nieren. Daraus resultiert eine Anhydramnie und eine Lungenhypoplasie.

Pulmonale Hypertonie	Bluthochdruck im pulmonalen Gefäßsystem. Führt zu einer Rechtsherzbelastung.
RAC	Radial alveolar count. Verfahren zur mikroskopischen Feststellung einer Lungenhypoplasie. Bei dieser Methode werden die Alveolen entlang einer definierten Messlinie abgezählt.
Outcome	Ausgang der beobachteten Patienten.
SUA	singuläre Nabelschnurarterie. Fehlen einer Nabelschnurarterie. Hierbei handelt es sich um eine der häufigsten sonographischen Auffälligkeiten.
Trachealokklusion	Verschuß der Trachea
Truncus pulmonalis	Hauptstamm der Lungenarterien.
Vierkammerblick	Querschnittsebene des fetalen Thorax mit Darstellung des fetalen Herzens im Ultraschall .
Vorzeitiger Blasensprung	Ruptur der Fruchtblase. Kann bei frühem Auftreten mit einer Lungenhypoplasie verbunden sein.
Zwerchfellhernie	Verlagerung von Abdominalorganen in den Thorax

1.

Einleitung

Die Lunge ist ein zentrales Organ während des postnatalen Lebens und dient dem Gas- und Substrataustausch. Die immense Bedeutung der Lunge mit der Vielzahl an diagnostischen Verfahren (u.a. Klinik; Röntgen; Atemfunktion; Computertomographie) steht in einem eklatanten Gegensatz zu den bisher vorhandenen pränataldiagnostischen Möglichkeiten. Dies liegt sicher auch in der Tatsache begründet, dass Fehlbildungen der Lunge im Gegensatz zu anderen Organsystemen eher selten sind (Lauria und Mitarb. 1995).

Die Entwicklungen in der Neonatologie mit den immer besseren Überlebenschancen auch sehr kleiner und unreifer Neugeborener im Gewichtsbereich um 500 g bzw. einem Gestationsalter < 26 SSW waren Anlass, sich in den letzten 15 Jahren auch schon pränatal mit der fetalen Lungenentwicklung zu beschäftigen. Es ist allgemein anerkannt, dass pulmonale Probleme unreifer Frühgeborener einen Hauptfaktor für die kindliche Morbidität und Mortalität darstellen. So sind pulmonale Erkrankungen die häufigste Ursache für einen perinatalen Tod (Blott und Greenough 1988; Kurkinen und Mitarb. 1998; Winn und Mitarb. 2000).

Als die pränatal bedeutendste Lungenfehlbildung ist die Lungenhypoplasie zu nennen, die bei 10 bis 20 % der autopsisch untersuchten Feten gefunden werden kann und meist mit einer infausten Prognose einhergeht (Blott und Greenough 1988; Lauria und Mitarb. 1995; Wladimiroff 1998; Vintzileos 1996; Wigglesworth und Mitarb. 1981; Kurkinen und Mitarb. 1998).

Klinisch bedeutsame Krankheitsbilder mit der Ausbildung einer Lungenhypoplasie sind vor allem die frühe, vorzeitige Blasensprung vor der 24. SSW und die fetale Zwerchfellhernie. Bei beiden Krankheitsbildern ist ein potentiell Überleben möglich und bei beiden stellt die sich pränatal entwickelnde Lungenhypoplasie den Hauptrisikofaktor für Morbidität und Mortalität dar (Kurkinen und Mitarb. 1998; Wladimiroff 1996; Winn und Mitarb. 2000.; Wilson und Mitarb. 1997; Azarow und Mitarb. 1997).

Die verbesserte Technik und die zunehmende Erfahrung haben die pränatale Diagnosestellung einer Lungenhypoplasie in den letzten 15 Jahren möglich gemacht.

Ziel der aktuellen Untersuchungen auf dem Gebiet ist aber nicht mehr nur die Erkennung der Lungenhypoplasie. Im Mittelpunkt steht vielmehr die Suche nach Grenzwerten und Markern, um Risikogruppen auszuwählen, die möglicherweise von einer intrauterinen Therapie profitieren können und letztendlich die kindliche Morbidität und Mortalität zu verringern.

Die Universitätsfrauenklinik der Charité stellt ein Perinatalzentrum der höchsten Stufe dar. Die durchschnittliche Entbindungszahl liegt bei 1700 – 1800 Geburten pro Jahr, wobei der Anteil der Risikogeburten bei etwa 1000 Geburten liegt. Darunter zählen zum einen unreif Geborene infolge mütterlicher Probleme oder Erkrankungen (z.B. Frühgeburt, Präeklampsie, Diabetes, maternale Erkrankungen), aber auch die Gruppe der Kinder, die mit einer fetalen Fehlbildung geboren werden. Hier sind insbesondere die angeborenen Herzfehler, Bauchwanddefekte u.a. zu nennen.

Zu den Risikogruppen für eine Lungenhypoplasie zählen zum einen die Feten mit einem frühen, vorzeitigen Blasensprung vor der 24. SSW sowie die Feten mit kongenitaler Zwerchfellhernie. In unserer Klinik werden nur in wenigen Ausnahmefällen Schwangere mit einem frühen, vorzeitigen Blasensprung vor der 24. SSW betreut, die sich für eine Verlängerung der Schwangerschaft entscheiden.

Die Abteilung für pränatale Diagnostik und Therapie betreut zur Zeit jährlich etwa 4000 Schwangere aus einem gemischten Screening- und High-Risk-Kollektiv. Seit Bestehen der Abteilung im Jahre 1987 wurden 95 kongenitale Zwerchfellhernien diagnostiziert. In 47 Fällen kam es zur Geburt der Kinder mit dieser Fehlbildung. Es lag deshalb nahe, eine prospektive Untersuchung zum Stellenwert der verschiedenen Prognosemarker in diesem Hochrisikokollektiv durchzuführen.

Die kongenitale Zwerchfellhernie ist eine Fehlbildung, bei der es infolge der Verlagerung von Abdominalorganen in den Thorax zur Unterentwicklung der Lunge kommt. Bei einer pränatalen Diagnose ist diese Unterentwicklung in der Regel mit einer Lungenhypoplasie verbunden. Embryologisch handelt es sich bei dieser Fehlbildung um einen Zwerchfelldefekt. Da jedoch die übergroße Mehrzahl der Publikationen von einer Zwerchfellhernie spricht, wurde in der vorliegenden Arbeit dieser Begriff beibehalten, um keine Verwirrung hervorzurufen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der sonographischen Lungenbiometrie der fetalen Lunge. Neben der Erstellung von Normwertkurven wurde der Stellenwert der sonographischen Lungenbiometrie in der Diagnostik der Lungenhypoplasie an einem Hochrisikokollektiv unter besonderer Berücksichtigung der kongenitalen Zwerchfellhernie prospektiv untersucht.

Dabei war neben der Erkennung einer Lungenhypoplasie insbesondere die Untersuchung der Vorhersage des postnatalen Verlaufes in einem Hochrisikokollektiv von Interesse.

2.

Die Sonographie der fetalen Lunge

2.1. Sonographie der normalen fetalen Lunge

Die Untersuchung des normalen Thorax beinhaltet die systematische Analyse von Brustkorb und Inhalt in der Suche nach Fehlbildungen oder Auffälligkeiten wie Flüssigkeitsansammlung, cystischen Strukturen oder hyperechogenen Lungenpartien. Man untersucht den knöchernen Thorax, seine Form, die Rippen, die Relation Thorax-Abdomen. Weiterhin werden die Lungen beurteilt in ihrer Größe, Echogenität und nach auffälligen Zysten oder Raumforderungen gesucht. Eine Beobachtung von fetalen Atembewegungen sollte ebenfalls erfolgen. Den Weichteilen um den Thorax wird Beachtung geschenkt, genauso der deutlichen Darstellung einer Zwerchfelllinie.

Die Thoraxform läßt sich am besten in einer Longitudinaleinstellung beurteilen und die Rippen durch ein leichtes Kippen nach rechts und links in Parasagittalschnitten. Die Rippen sind aber auch in Querschnittebenen zu beurteilen. Mit einer Verknöcherung der Rippen und des Sternums muß mit ca. 30 SSW gerechnet werden, so dass dann die optimale Beurteilung des Thoraxinhalts wegen des Schallschattens eingeschränkt ist. Im Longitudinalschnitt ist vor allem auf den Übergang Thorax-Abdomen zu achten.

Die fetale Lunge stellt sich im Ultraschall als ein homogen, echogenes Organ dar. Die Echogenität kommt durch die Lungenflüssigkeit zustande, mit der die fetale Lunge gefüllt ist. Im Verlauf der Schwangerschaft ändert sich die Echogenität kaum. Man kann die fetale Lunge in Quer- und Längsschnitten untersuchen. Der obere Abschluss der fetalen Lunge ist durch die Claviculae gekennzeichnet. Eine weitverbreitete Einstellung der fetalen Lunge ist der Vierkammerblick. Dabei handelt es sich um eine Querschnittsebene des fetalen Thorax in der Ebene des fetalen Herzens. Diese dient primär der Untersuchung des fetalen Herzens. Seitlich des Herzens kann man die fetale Lunge darstellen. Aufgrund der Lage des fetalen Herzens ist die linke Lunge kleiner als die rechte Lunge. Den unteren Abschluss der Lunge bildet das Zwerchfell. In Querschnittseinstellungen ist aufgrund der besonderen Form ein klarer Abschluss nicht möglich, man findet in den sonographischen Bildern immer Lunge (Recessus phrenicocostalis) und Leber. In einem Längsschnitt ist das Zwerchfell sehr gut als eine echoarme Struktur zu erkennen, die Thorax- und Abdominalhöhle voneinander trennt. Im parasagittalen Längsschnitt ist insbesondere die rechte Lunge einfach darstellbar, auf der linken Seite ist die Darstellbarkeit infolge des fetalen Herzens erschwert.

Die Lungen haben eine Kegelform, was die zuverlässige Biometrie an der fetalen Lunge erschwert. In der Literatur findet man verschiedene Vorschläge von Ebenen zur

Erfassung der Lungengröße (Chitkara und Mitarb 1987; Merz und Mitarb. 1995, Heling und Mitarb. 1997).

Neben der reinen Größenbeurteilung der Lunge kann man weitere Strukturen des Respirationstrakts sonographisch untersuchen. So kann man relativ einfach fetale Atembewegungen nachweisen. Die fetale Atmung erscheint im Ultraschall als rhythmische Hin- und Herbewegungen des Zwerchfells mit Größer- und Kleinerwerden des Thorax je nach "Inspirations"- oder "Expirations"-phase. Diese Atembewegungen führen zum Austausch zwischen der intraalveolären und amnialen Flüssigkeit, ein wichtiger Faktor in der Reifung der fetalen Lungen (Fox und Moessinger 1985). Die Häufigkeit der Atembewegungen nimmt mit dem Gestationsalter zu und wird in der Zustandsdiagnostik des Feten berücksichtigt. Es handelt sich um Kontraktionen der Zwerchfell- und Interkostalmuskulatur als Vorbereitung auf die postnatale Phase.

Eine neue vielversprechende Methode ist die Doppler-sonographische Erfassung des bewegten Flüssigkeitsvolumens in Mund und Nase (Badalian und Mitarb.1996) oder besser direkt in der fetalen Trachea (Kalache und Mitarb. 1997) während der fetalen Atmung.

Weitere Strukturen der normalen Lunge sind die Pulmonalgefäße. Das Hauptgefäß, der Truncus pulmonalis, entspringt der rechten Kammer und zweigt sich in die beiden Pulmonalarterien (Arteria pulmonalis dextra et sinistra) sowie den Ductus arteriosus auf. Die Hauptmenge des Auswurfvolumens des rechten Ventrikels gelangt infolge des pulmonalen Hochdrucks der fetalen Lunge via Ductus arteriosus Botalli in den Körperkreislauf. Die beiden Pulmonalarterien weisen mit zunehmendem Gestationsalter eine Zunahme des Durchmessers auf, der bei beiden Gefäßen gleich ist (Chaoui und Mitarb. 1996). In der B-Bild-Sonographie sind die Hauptgefäße darstellbar. Die farbkodierte Dopplersonographie ermöglicht es, auch bei der normalen Lunge die pulmonale Perfusion bis in der Peripherie nachzuweisen. Das Dopplerspektrum der Pulmonalarterien weist eine typische Form auf (Chaoui und Mitarb. 1998). Die Pulmonalvenen sind herznah mittels B-Bild- und farbkodierter Doppler-Sonographie sichtbar und münden in den linken Vorhof. Das Dopplerspektrum ist infolge der Beeinflussung durch den Herzzyklus durch ein pulsationales Spektrum gekennzeichnet (Paladini und Mitarb. 1997).

Die hochauflösende Ultraschalldiagnostik ermöglicht eine Beurteilung der fetalen Lunge sowohl hinsichtlich der Lungengröße (Biometrie) als auch hinsichtlich der Funktion (Atembewegungen, pulmonale Perfusion).

2.2. Sonographie bei Fehlbildungen der fetalen Lunge

Fehlbildungen der fetalen Lunge sind im Gegensatz zu anderen Organsystemen sehr selten. Man kann prinzipiell aus didaktischen Gründen und nach Ultraschallkriterien folgende Fehlbildungen unterscheiden:

- Nichtanlage (Lungenaplasie)
- Fehlen einer Lungenhälfte (Lungenagenesie)
- Verschuß der Atemwege (Larynxatresie)
- Zystische Fehlbildungen der Lunge
- Hyperechogene Fehlbildungen der Lunge
- Lungenhypoplasie (siehe Kapitel 3.2.)
- Flüssigkeitsansammlungen im Thorax (Hydrothorax)

Eine bilaterale **Lungenaplasie bzw. Lungenagenesie** ist mit dem Leben nicht vereinbar. Das unilaterale Auftreten ist beschrieben worden (Kalache und Mitarb. 1997). Die Diagnose kann aufgrund der bestehenden Mediastinalverschiebung *und* dem Fehlen der pulmonalen Perfusion der betroffenen Seite gestellt werden.

Der Verschuß der Atemwege führt aufgrund eines Stau von Lungenflüssigkeit in den betroffenen Abschnitten zu einer Hyperechogenität. Handelt es sich um einen zentralen Verschuß, z.B. eine **Larynxatresie**, so weist die Lunge eine bilaterale Hyperechogenität und massive Vergrößerung auf. Häufig kommt es zu einem begleitenden Hydrops fetalis (Kalache und Mitarb. 1997; Heling und Mitarb. 1998). Bei einem peripheren Verschuß ist nur der folgende Lungenabschnitt betroffen und das Auftreten ist in der Regel einseitig und weist keine Hydropsentwicklung auf.

Zystische Lungenfehlbildungen kann man sonographisch sehr gut diagnostizieren. Man unterscheidet pulmonale Zysten (bronchogene Zysten) von der zystisch – adenomatoiden Malformation der Lunge (CCAM). Während die bronchogenen Zysten in der Regel isoliert auftreten, findet man bei der CCAM meist multiple Zysten (Heling und Mitarb. 1995). Die CCAM kann man nach Stocker und Mitarb. (1977) histologisch in drei Subtypen anhand der Zystengröße einteilen. Eine weitere Einteilung von Adzick und Mitarb. (1998) unterscheidet zwischen einer makrozystischen und einer mikrozystischen Form.

Im Ultraschall sind die zystischen Lungenfehlbildungen gut darstellbar. Das die Zysten umgebende Lungengewebe ist infolge der Kompression meist hyperechogen. In der

Regel ist nur ein Lungenlappen betroffen, wobei dieser meist vergrößert ist. Die Diagnose wird durch den Nachweis der Zysten und die häufig bestehende Mediastinalverschiebung gestellt. Begleitfehlbildungen sind extrem selten, insofern ist die Prognose meist sehr gut. Nach der Literatur und eigenen Untersuchungen hat nur das Vorhandensein eines Hydrops fetalis, der infolge eines Kompressionseffektes der Gefäße auftritt, einen negativen prognostischen Effekt (Heling und Mitarb. 1995; Laberge und Mitarb. 2002; Heling und Mitarb. 2003).

Bei den **hyperechogenen Fehlbildungen** der Lunge muß man in erster Linie zwischen der Lungensequestration, dem mikrozystischen Typ der CCAM (CCAM Typ III) und der hyperechogenen Lunge infolge eines peripheren Verschlusses des Bronchialsystems unterscheiden (Heling und Mitarb. 1995).

Die Lungensequestration ist eine Fehlbildung, in der ein Teil des Lungenparenchyms von der normalen Lunge getrennt ist und keine Beziehung zum Trachealbaum aufweist. Im Ultraschall imponiert es durch eine abgegrenzte hyperechogene Struktur. Die pränatale Diagnose kann durch den pathognomonischen Nachweis der systemischen Blutversorgung dieses Areals gestellt werden (Heling und Mitarb. 1998). Man unterscheidet zwischen der intralobären (Lungensequester und normale Lunge in gleicher Pleurahöhle) und der extralobären Form (eigene Pleura visceralis) (Boiskin und Mitarb. 1991).

Die extralobäre Lungensequestration ist die häufigere Form, ist meistens linksseitig und in 3/4 der Fälle zwischen Lungenunterlappen und Zwerchfell zu finden. Neben den sonstigen mediastinalen Lokalisationen kommt ein Lungensequester auch infradiaphragmal und im Abdomen (sog. "Bauchlunge") vor (Boiskin und Mitarb. 1991; Heling und Mitarb. 1998).

Die **Lungenhypoplasie**, die die morphologische Kleinheit der Lunge bei regelrechter Organanlage beschreibt, wird detailliert im Kapitel 3 beschrieben.

Flüssigkeitsansammlungen im Thorax können als ein Hydrothorax ein- oder beidseitig auftreten (Nicolaidis und Mitarb. 1990). Die Ursachen können vielgestaltig sein. So kann ein Hydrothorax als Teilsymptom eines generalisierten Hydrops fetalis auftreten, aber auch isoliert bei Herzfehlern, Störungen des Lymphabflusses oder bei fetalen Infektionen. Auch im Zusammenhang mit anderen Lungenfehlbildungen ist die Entwicklung eines Hydrothorax möglich. Die häufigste Form des isolierten Hydrothorax ist der sogenannte Chylothorax, bedingt durch eine Anomalie des Ductus thoracicus. Die Ansammlung von Lymphe in der Pleurahöhle kann mit Sicherheit erst postnatal nach der ersten Milchzufuhr diagnostiziert werden. Diese Form weist eher

eine günstige Prognose auf, es sei, der Befund besteht schon lange (<24 SSW) und eine Lungenhypoplasie ist assoziiert.

Eine pränatale Spontanremission des Hydrothorax ist in einigen Fällen beobachtet worden (Lien und Mitarb. 1990).

Auch wenn Lungenfehlbildungen sehr selten durch zusätzliche Begleitfehlbildungen gekennzeichnet sind, so sollte doch in jedem Fall eine gezielte Organdiagnostik einschließlich fetaler Karyotypisierung erfolgen (Heling und Mitarb. 2003).

3.

Die Bedeutung der Lungenhypoplasie

3.1. Embryologie der fetalen Lunge

Voraussetzung für die Beschäftigung mit der Diagnostik der Lungenhypoplasie ist die Kenntnis der Lungenentwicklung. Die embryologische Entwicklung der Lunge ist eng mit der Entwicklung des Magen – Darm – Traktes verbunden. Sie vollzieht sich über einen langen Zeitraum, der auch bei der Geburt noch nicht vollständig abgeschlossen ist. Aufgrund dieses langen Entwicklungszeitraumes ergeben sich verschiedene Schädigungsmöglichkeiten.

Die Entwicklung der Respirationsorgane beginnt Mitte der vierten Woche mit der Bildung einer medianen Laryngotrachealrinne, deren Trennung vom Vorderdarm durch das Septum oesophageotracheale einen Oesophagus und eine Lungenanlage differenzieren läßt. Das Laryngotrachealrohr teilt sich Anfang der fünften Woche in die beiden Lungenknospen, die sich wiederum rechts in drei und links in zwei Knospen (die späteren Lungenlappen) teilen. Aus den Lungenknospen entwickelt sich jeweils der primäre Bronchus. Aus diesem gehen durch Größenwachstum je zwei sekundäre Bronchii hervor. Die sekundären Bronchii formen die segmentalen Bronchii, die den Ursprung des bronchopulmonalen Segments darstellen. Diese Periode wird auch als **embryonale Periode** der Lungenentwicklung bezeichnet (Laudy u. Mitarb. 2000). Pränatal werden die Bronchien bis zur 17. Ordnung gebildet, postnatal erfolgt ein weiteres Wachstum bis zur 24. Ordnung (Moore 1994). Die Lungenentwicklung kann in vier Stadien eingeteilt werden (Moore 1994):

1. Die **pseudoglanduläre Periode** erstreckt sich von der 5 bis zur 17 Woche und geht mit der Ausbildung des Tracheobronchialbaumes bis zu den Bronchioli terminalis einher. Diese präacinären Atemwege können in ihrer Größe wachsen, jedoch ist nach der 16. Woche keine Neubildung mehr möglich. Das Mesenchym, das die Atemwege umgibt, differenziert sich in dieser Periode in unreifen Knorpel, Bindegewebe, Muskulatur, Blutgefäße und Lymphgefäße. Die epithelio-mesenchymale Interaktion spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation des Lungenwachstums.

2. Die **kanalikuläre Periode** (16 - 25 Woche) wird als die Phase des stärksten Lungenwachstums bezeichnet. In ihr erweitern sich die Lumina der Bronchien und Bronchioli terminalis, die respiratorischen Bronchioli und der Ductus alveolaris entwickeln sich und es kommt zu einer ausgeprägten Vaskularisation der Lunge.

Gleichzeitig kommt es zu einer Verschmälerung des kuboidalen Schleimhautepithels. Etwa ab der 22 – 24 Woche sind Pneumozyten Typ II erstmals nachweisbar, die für die Surfactantproduktion verantwortlich sind.

3. Während der **Aussackungsperiode** (24 Woche bis zur Geburt) bilden sich, ausgehend vom Ductus alveolaris, die primitiven Alveolen. Etwa in der 26 Woche ändert sich das kuboide Epithel der primitiven Alveolen in ein squamöses Epithel sowie das die Alveolen umgebende Mesenchym verschmälert sich weiter. Während dieser Phase proliferieren die Kapillaren sehr stark und gewinnen Kontakt zum Alveolarepithel. Etwa ab der 32 – 36 Woche sind Pneumozyten Typ II als reif zu bezeichnen. Damit ist die funktionelle Reife der Lunge hergestellt.

4. Das Endstadium der Lungenentwicklung stellt die **Alveolarperiode** dar, die von der späten Fetalperiode bis etwa zum 8. Lebensjahr reicht und in der sich die definitiven Lungenalveolen ausdifferenzieren. Das Wachstum der Lunge nach der Geburt resultiert hauptsächlich aus einer Zunahme der respiratorischen Bronchioli und Alveolen. Neue Alveolen werden bis zum 8. Lebensjahr gebildet.

Die einzelnen Perioden der Lungenentwicklung finden nicht streng nacheinander statt, sondern sind durch eine Überlappung sowohl zwischen den einzelnen Stadien als auch zwischen verschiedenen Lungenabschnitten gekennzeichnet. So ist zum Beispiel bekannt, dass die kranialen Lungenabschnitte sich schneller entwickeln als die kaudalen Lungenabschnitte (Laudy und Mitarb. 2000).

Die Hauptphase der Größenentwicklung der Lunge erfolgt zwischen der 5 und 26 SSW. Eine Erkrankung bzw. Fehlbildung, die in dieser Zeit auftritt, kann somit zu einer schweren Schädigung, wie z.B. einer Lungenhypoplasie führen (Roberts 2001).

Man kann die fetale Lungenentwicklung durch 4 Regeln charakterisieren:

1. Der Bronchialbaum ist bis zur 16 SSW entwickelt.
2. Die Mehrzahl der Alveolen entwickelt sich nach der Geburt. Ihre Anzahl und Größe nimmt bis zum 8. Lebensjahr zu.
3. Die präacinären Arterien und Venen entwickeln sich parallel der Entwicklung der Atemwege, während die intraacinären Gefäße der Entwicklung der Alveolen folgen.
4. Eine Entwicklung einer Lungenhypoplasie nach der 26 SSW ist als extrem unwahrscheinlich anzunehmen. (Hislop und Reid 1977; Laudy und Mitarb. 2000; Roberts 2001)

3.2. Definition und Diagnostik der Lungenhypoplasie

Man versteht unter einer Lungenhypoplasie einen Minderwuchs der fetalen Lunge bei regelrechter Organanlage (Lauria und Mitarb. 1995). Die Diagnose ist eine pathologisch-anatomische, die durch einen verringerten Lungen-Körpergewichtsindex als Maß für das Lungengewicht und einen verringerten Radial-Alveolar-Count-Wert (RAC-Wert) als Maß für die Alveolendichte gekennzeichnet ist (Tabelle 1) (Lauria und Mitarb. 1995).

Der Lungen-Körpergewichtsindex beträgt bei einer Lungenhypoplasie $< 0,015$ vor der 28 SSW und $< 0,012$ nach der 28 SSW (Wigglesworth und Desai 1982). Am Termin beträgt der physiologische Lungen-Körper-Gewichtsindex $0,018 - 0,022$ (Reale und Mitarb. 1973; Askenazi und Mitarb. 1979).

Tabelle 1: Pathologisch – anatomische Parameter für eine Lungenhypoplasie

Parameter	Maß
Lungengewicht	verringert
Lungenkörpergewichtsindex	$< 0,015$ (< 28 SSW), $< 0,012$ (> 28 SSW)
RAC	verringert
DNA – Gehalt	verringert

Die einer Lungenhypoplasie zugrunde liegende Störung scheint nach Nakamura und Mitarb. (1992) während der pseudoglandulären Phase der Lungenentwicklung vor der 16 SSW zu liegen. Es kommt zu einer reduzierten Ausbildung der Bronchialwege, der Azini und auch der Lungenreifung. Gleichzeitig ist auch die Vaskularisation und die Blut – Gas – Schranke gestört. Im Falle der Entwicklung nach der 16. SSW kommt es zu einer Störung im Bereich der Gefäßentwicklung und der Ausbildung der Azini. Die Verminderung des gesamten Gefäßbettes der Lunge führt zu einer Verminderung der Gefäße pro Azinus und zu einer Zunahme der Wanddicke der Lungengefäße (Levin 1978; Barth und Mitarb. 1992).

Die Inzidenz der Lungenhypoplasie wird mit 9-11 /10000 Geburten angegeben (Lauria und Mitarb. 1995; Laudy und Mitarb. 2000). Die tatsächliche Inzidenz liegt sicherlich höher, da ein Teil der Kinder mit einer Lungenhypoplasie minderschweren Ausmaßes ohne Zweifel die Neugeborenenperiode überlebt. Die Prävalenz der Lungenhypoplasie bei Autopsien schwankt zwischen 7,8 – 22 %, wobei 85 % dieser Fälle assoziierte

Fehlbildungen aufwiesen (Page und Mitarb. 1982; Moessinger und Mitarb. 1985; Askenazi und Mitarb. 1979; Wigglesworth und Mitarb. 1981; Perlman und Levin 1974). Man unterscheidet eine primäre bzw. idiopathische und eine sekundäre Form der Lungenhypoplasie. Die Ursachen der primären Form sind unklar. Die sekundäre Form der Lungenhypoplasie kann im Rahmen von verschiedenen Krankheitsbildern und Fehlbildungen auftreten.

Tabelle 2: *Fehlbildungen bzw. Erkrankungen mit einem hohen Risiko einer Lungenhypoplasie und Darstellung des für die Erkrankung typischen Outcomes.*

Fehlbildungen bzw. Erkrankungen	Outcome
Vorzeitiger Blasensprung	Häufig nicht letal
Zwerchfellhernie	Ca. 50 % Letalität bei isolierter CDH
Bilaterale Nierenagenesie / Potter – Sequenz	In der Regel letal
Lungenfehlbildungen	Selten letal
Pleuraerguß	Selten letal
Skelettfehlbildungen	Häufig letal

(Lucaya und Mitarb. 1984; Castillo und Mitarb. 1987; Nimrod und Mitarb. 1986; Thibeault und Mitarb. 1985; Rotschild und Mitarb. 1990; Kilbride und Mitarb. 1996).

Dabei verdichten sich insbesondere in Untersuchungen bei der Zwerchfellhernie die Hinweise, dass die initiale Schädigung sehr früh in der Emryonalperiode eintritt (Jesudason und Mitarb. 2000). Keijzer und Mitarb. (2000) beschreiben das Auftreten der Lungenhypoplasie bei Zwerchfellhernie durch zwei Schädigungsmechanismen. Der eine besteht in einer sehr frühen Schädigung beider Lungen in der Embryonalentwicklung und der zweite in der Schädigung der ipsilateralen Lunge infolge der verlagerten Abdominalorgane.

In der Mehrzahl der Fälle stellt die Lungenhypoplasie eine letale Kondition dar (Laudy und Mitarb. 2000). Man findet jedoch zunehmend mehr Verläufe, die mit einem Überleben der Kinder einhergehen. Klinische Probleme infolge einer Lungenhypoplasie können eine schwere pulmonale Insuffizienz, eine pulmonale Hypertonie, eine Persistenz der fetalen Zirkulation, Lungenbluten oder eine bronchopulmonale Dysplasie sein. Je nach Schweregrad können die Krankheitsbilder sehr unterschiedlich sein.

Das diagnostische Problem ist durch die ungenaue Klassifikation des Krankheitsbildes gegeben. Die diagnostische Methode ist postnatal die Röntgenuntersuchung des Thorax. Die radiologischen Kriterien für eine Lungenhypoplasie in der Neonatalperiode sind schmale Lungenfelder, hochstehende Zwerchfellkuppeln (7. Rippe), abwärts zeigende Rippen, Glockenthorax, Pneumothorax oder Pneumomediastinum. Je nach Schweregrad der Lungenhypoplasie können diese Veränderungen nachweisbar sein. Die höchste Sensitivität bei einer Oligohydramnion-induzierten Lungenhypoplasie haben der gemeinsame Nachweis eines Pneumothorax und eines Glockenthorax (Laudy und Mitarb. 2000).

Aus fetalmedizinischer Sicht ist die Unterscheidung der letalen Form der Lungenhypoplasie von der nicht letalen Form von höchstem Interesse, da diese Unterscheidung einen großen Einfluß auf das geburtshilfliche Management haben kann.

4.

Zielstellung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist die Analyse der sonographischen Lungenbiometrie in der pränatalen Vorhersage einer Lungenhypoplasie bei Hochrisikoschwangerschaften.

Die Lungenhypoplasie stellt nach wie vor ein großes Problem in der Betreuung von Kindern mit angeborenen Fehlbildungen bzw. einem vorzeitigen Blasensprung dar. In der Literatur existieren dazu überwiegend sehr positive Arbeiten über den Nutzen der sonographischen Vermessung der Lungengröße mit Ultraschall (Johnson und Mitarb. 1987; Nimrod und Mitarb. 1988; Songster und Mitarb. 1989; Vintzileos und Mitarb. 1989; Ohlsson und Mitarb. 1992; Merz und Mitarb. 1999). Diese sehr positiven Einschätzungen der Wertigkeit stehen jedoch in einem krassen Widerspruch zu der klinischen Praxis in Perinatalzentren, wo die sonographische Lungenbiometrie bei Hochrisikoschwangerschaften nicht eingesetzt wird.

In einer prospektiven Studie wurde die Wertigkeit der sonographischen Lungenbiometrie in der Pränataldiagnostik unter Berücksichtigung folgender Fragestellungen untersucht:

- **Erstellung von Normkurven für sonographische Biometrieparameter der fetalen Lunge (Kapitel 5)**
- **Validität der sonographischen Lungenbiometrie in der Diagnostik der Lungenhypoplasie (Kapitel 6)**

Ziel der pränatalen Diagnostik ist nicht nur die Erkennung fehlgebildeter Feten mit der möglichen Konsequenz einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft, sondern vielmehr die Einschätzung der Prognose von Feten mit Fehlbildungen und der daraus sich ergebenden Optimierung des geburtshilflichen und neonatalen Managements.

Als Fehlbildung, die bei pränataler Diagnose in der Regel immer mit einer Lungenhypoplasie einhergeht, ist die kongenitale Zwerchfellhernie zu nennen. In der Vergangenheit standen zur Beurteilung der Prognose bei dieser Fehlbildung nur die Analyse der Begleitfaktoren (Seite der Hernie, Leberlokalisierung, Fruchtwassermenge) zur Verfügung. Aufgrund der Besonderheiten dieser Fehlbildung eignen sich die sonographischen Lungenbiometrieparameter nur sehr eingeschränkt zur Beurteilung der Lungengröße. Deshalb wurde in der Literatur ein neuer Parameter, die sogenannte Lung-to-Head-Ratio (LHR) eingeführt, der das Verhältnis von Restlungenfläche zum Kopfumfang beschreibt. Damit ist relativ einfach eine Beurteilung der Lungengröße bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie möglich. Da der Parameter nur bei Feten mit Zwerchfellhernie angewendet werden kann, existieren keine Normwerte. Die bisher

vorliegenden Veröffentlichungen über die Anwendung der LHR in der Prognoseeinschätzung bei Feten mit Zwerchfellhernie kommen alle aus einer Arbeitsgruppe (Metkus und Mitarb. 1996; Lipshutz und Mitarb. 1997; Sbragia und Mitarb. 2000; Flake und Mitarb. 2000).

In der vorliegenden Arbeit wurde prospektiv die Wertigkeit der Bestimmung der Lungengröße mit Hilfe der LHR bei Feten mit Zwerchfellhernie hinsichtlich der Prognoseeinschätzung untersucht.

Es wurden folgende Fragestellungen analysiert:

- **Beeinflussen die Begleitfaktoren das Outcome bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie ? (Kapitel 7.3.2.)**
- **Kann man mittels der LHR das Outcome vorhersagen ? (Kapitel 7.3.3.)**
- **Besteht ein Zusammenhang zwischen der pränatal bestimmten Lungengröße bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie (LHR) und dem Verlauf postnataler Beatmungsparameter? (Kapitel 7.3.4.)**
- **Besteht ein Zusammenhang zwischen der pränatal bestimmten Lungengröße und der postnatalen Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie ? (Kapitel 7.3.5.)**

Die vorliegende Arbeit stellt eine Analyse der sonographischen Lungenbiometrie bei normalen und Hochrisikoschwangerschaften dar. Die Einbeziehung der Lung-to-Head-Ratio bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie stellt eine Erweiterung der pränatalen Diagnostik der Lungenhypoplasie unter Berücksichtigung der Prognose dar. Es wurde unter Berücksichtigung des Outcomes der Kinder auch der Zusammenhang zwischen der pränatal bestimmten Lungengröße bei isolierter Zwerchfellhernie (LHR) und postnatalen Beatmungsparametern bzw. dem Risiko der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie untersucht.

5.

**Die pränatale
sonographische
Diagnostik
der Lungengröße –
Normalwerte**

5.1. Einleitung

Aufgrund der besonderen Form der Lunge eignet diese sich nur sehr eingeschränkt für biometrische Untersuchungen. Um vergleichbare Messungen durchführen zu können, war es deshalb notwendig, definierte Schnittebenen festzulegen, in denen die fetale Lunge vermessen werden konnte. Dies war um so mehr notwendig, als dass in der Literatur eine Vielzahl an unterschiedlichen Lungenbiometrieparametern existierten.

Die klassische Untersuchungsebene ist der Vierkammerblick, der die Standardebene der fetalen Echokardiographie darstellt, und bei jeder Ultraschalluntersuchung des Feten eingestellt werden muß. Als weitere Schnittebene ist die sogenannte Zwerchfellebene zu nennen, die den Übergang zwischen Thorax und Abdomen darstellt, und als solche zur Routinebiometrie einer jeden pränatalen Ultraschalluntersuchung gehört.

Der obere Abschluß der Lunge ist durch die Claviculae gut charakterisierbar, so dass die Claviculaebene als eine weitere Messebene der sonographischen Lungenbiometrie eingeführt wurde. Die Lungenlänge kann in einem Längsschnitt zwischen der Clavicula- und Zwerchfellebene bestimmt werden.

Die Definierung verschiedener Schnittebenen zur Untersuchung der fetalen Lungenbiometrie ermöglicht die reproduzierbare Anwendung dieser Methode.

Das Ziel dieser Studie bestand in der Erstellung von Normwertkurven für verschiedene Lungenbiometrieparameter im Verlauf der Schwangerschaft. Diese Normwertkurven bildeten dann die Grundlage für die folgenden Untersuchungen bei Feten mit einem hohen Risiko der Entwicklung einer Lungenhypoplasie.

Neben der notwendigen Reproduzierbarkeit der Messebenen stand die einfache Handhabung der Messungen im Vordergrund, um eine breite klinische Anwendung zu ermöglichen.

5.2. Patienten und Methode

In einer prospektiven Studie wurden Normwertkurven für Biometrieparameter der fetalen Lunge erstellt.

Aufgrund der besonderen Form der Lunge wurde die Lungengröße dem Thoraxinnenraum gleichgesetzt. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von der 15 bis zur 30 SSW, da in dieser Zeit das größte Lungenwachstum stattfindet (siehe Kapitel 3) und die Lunge sich auch sonographisch gut darstellen lässt. Nach der 30 SSW verknöchert der Thorax zunehmend, was eine schlechtere Darstellbarkeit der Lunge mit sich bringt.

In dieser prospektiven Studie wurden 313 gesunde Frauen mit einer Einlingsschwangerschaft nach Ausschluß von fetalen Fehlbildungen, maternalen Erkrankungen bzw. Medikamenteneinnahme untersucht. Die Messungen wurden jeweils in Phasen fetaler Apnoe durchgeführt und erfolgten mit einem Ultraschallgerät Ultramark 9 HDI der Firma ATL.

Es erfolgte eine Reproduzierbarkeitsanalyse anhand von 10 Messungen in jeder Messebene. Aus Gründen der besseren Reproduzierbarkeit der Messungen wurden diese nur von einem Untersucher durchgeführt.

In der vorliegenden Studie wurden die Messungen der Lungenbiometrie in vier Schnittebenen durchgeführt (Tabelle 3).

Tabelle 3: *Darstellung der untersuchten Messebenen.*

Schnittebene	Biometrieparameter
Claviculaebene	a.p. und seitlicher Durchmesser
Vierkammerblickebene (Abbildung 1)	a.p. und seitlicher Durchmesser
Zwerchfellebene	a.p. und seitlicher Durchmesser
Lungenlänge (Abbildung 2)	Länge

Es wurde jeweils der Innendurchmesser ermittelt. Die Lungenlänge wurde zwischen Clavicula- und Zwerchfellebene gemessen (Abbildung 2).

5.3. Darstellung der Messmethodik

In den folgenden Abbildungen werden anhand der Ultraschallbilder die Messmethoden präsentiert. Die Durchmesser wurden jeweils innen-innen gemessen.



Abbildung 1: Vierkammerblickebene. Man erkennt das fetale Herz, dessen Herzspitze nach links zeigt. Die 4 Kammern (Ventrikel und Vorhöfe) sind darstellbar. Zwischen Herz und Rippen grenzt sich in einem Grauton die fetale Lunge gut ab.



Abbildung 2: Sagittaler Längsschnitt. Die Lungenlänge wurde zwischen Clavicula- und Zwerchfellebene gemessen. Man erkennt neben der Lunge das Zwerchfell und einzelne Rippenanschnitte.

5.4. Ergebnisse

5.4.1. Variabilität der Messergebnisse

In einer Pilotstudie wurde die Reproduzierbarkeit der Messungen untersucht. Dazu wurden jeweils 10 Messungen für jeden Biometrieparameter durchgeführt.

Die zweidimensionale Messung der Lunge ist reproduzierbar. Die intraobserver Variabilität lag für alle Messebenen zwischen 3 und 8 %.

5.4.2. Korrespondierende Messpaare

Da die verschiedenen Messebenen der fetalen Lunge in verschiedenen Schnittebenen im Ultraschall eingestellt werden konnten, war die Ermittlung sogenannter korrespondierender Messpaare möglich. Diese ermöglichten auch die Messung von Biometrieparametern unabhängig von der fetalen Lage.

Tabelle 4: *Darstellung der in der jeweiligen Schnittebene gemessenen Biometrieparameter.*

Schnittebene	Biometrieparameter
Horizontalebene (Querschnitt)	a.p. und seitlicher Durchmesser
Frontalebene (Koronarschnitt)	seitlicher Durchmesser
Längsschnitt (sagittal)	a.p. Durchmesser, Lungenlänge
Längsschnitt (koronal)	seitlicher Durchmesser, Lungenlänge

Diese korrespondierenden Messpaare wurden als ein interner Qualitätsstandard bei der Erstellung der Normwertkurven gemessen. Der Zusammenhang zwischen den korrespondierenden Messpaaren ist in den nachfolgenden Grafiken anhand der Vierkammerblickebene und der Lungenlänge dargestellt.

5.4.2.1. Korrespondierende Messpaare des a.p.- Durchmessers in der Vierkammerblickebene

Man kann den a.p. – Durchmesser in der Vierkammerblickebene sowohl in einer Querschnittsebene (Horizontalebene) als auch in einer sagittalen Längsschnittebene messen.

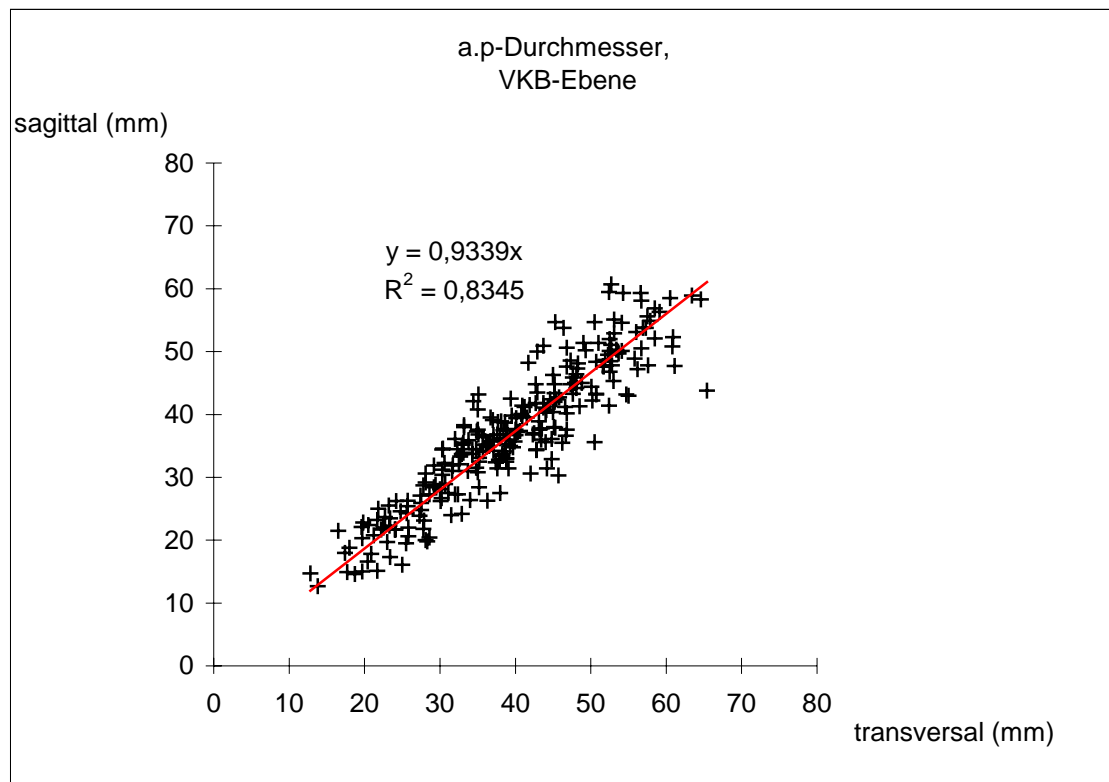


Abbildung 3: Vergleich der korrespondierenden Messpaare des a.p. - Durchmessers in der Vierkammerblickebene

Die Korrelation der korrespondierenden Messpaare lässt sich mit der Formel $y = 0,94 x$ beschreiben und ist als sehr hoch einzuschätzen. Die Bestimmtheit beträgt 0,83.

5.4.2.2. Korrespondierende Messpaare des seitlichen Durchmessers in der Vierkammerblickebene

Der seitliche Durchmesser der Lunge kann in der Vierkammerblickebene sowohl im Querschnitt als auch in einem koronalen Längsschnitt gemessen werden.

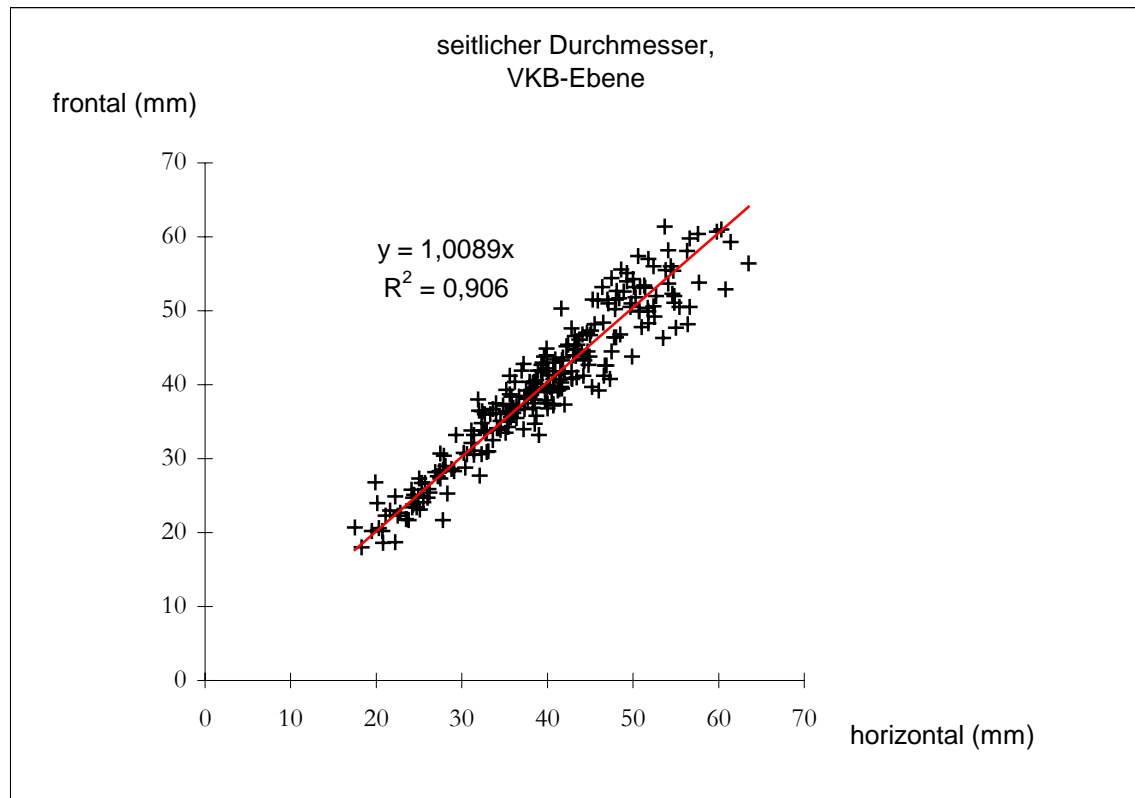


Abbildung 4: Darstellung der korrespondierenden Messpaare am Beispiel des seitlichen Durchmessers in der Vierkammerblickebene

Die Korrelation zwischen den korrespondierenden Messpaaren kann mit der Formel $y = 1,01x$ beschrieben werden, womit sie als sehr eng einzuschätzen ist. Die Bestimmtheit beträgt 0,90.

5.4.2.3. Korrespondierende Messpaare der Lungenlänge

Die Lungenlänge kann sowohl in einem sagittalen als auch in einem frontalen Längsschnitt untersucht werden.

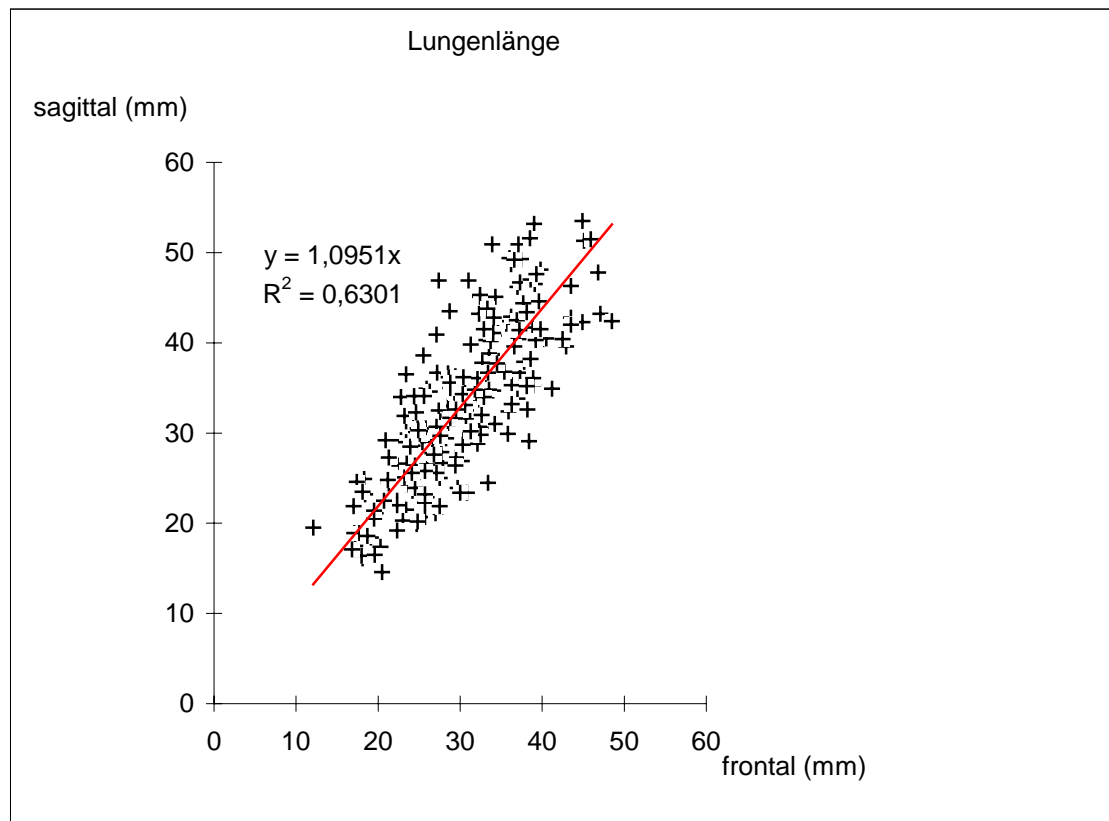


Abbildung 5: Darstellung der korrespondierenden Messpaare der Lungenlänge.

Die Korrelation der korrespondierenden Messpaare der Lungenlänge lässt sich mit der Formel $y = 1,09 x$ beschreiben. Die Bestimmtheit beträgt 0,63.

Die untersuchten korrespondierenden Messpaare wiesen eine Korrelation auf, die zwischen 0,94 und 1,09 lag. Damit konnte der Zusammenhang zwischen den jeweiligen Messungen als sehr eng bezeichnet werden, und es war möglich, bei schwierigen Untersuchungsbedingungen die jeweils andere Schnittebene zu verwenden.

5.4.3. Normwertkurven der Lungenbiometrie

Bei der Auswertung konnte festgestellt werden, dass die dargestellte Punktwolke am besten durch die Methode der linearen Regression beschrieben werden kann. Für alle Daten wurde dann die lineare Regressionsgerade ($y = ax + b$) und die Streuung der Messwerte um die Regressionsgerade (Sy/x) berechnet. Der Referenzbereich wurde als 95 % - Konfidenzintervall mit $y = ax + b \pm 2 Sy/x$ definiert.

5.4.3.1. Lungenbiometrie in der Claviculaebene

5.4.3.1.1. Anterior-posteriorer Durchmesser

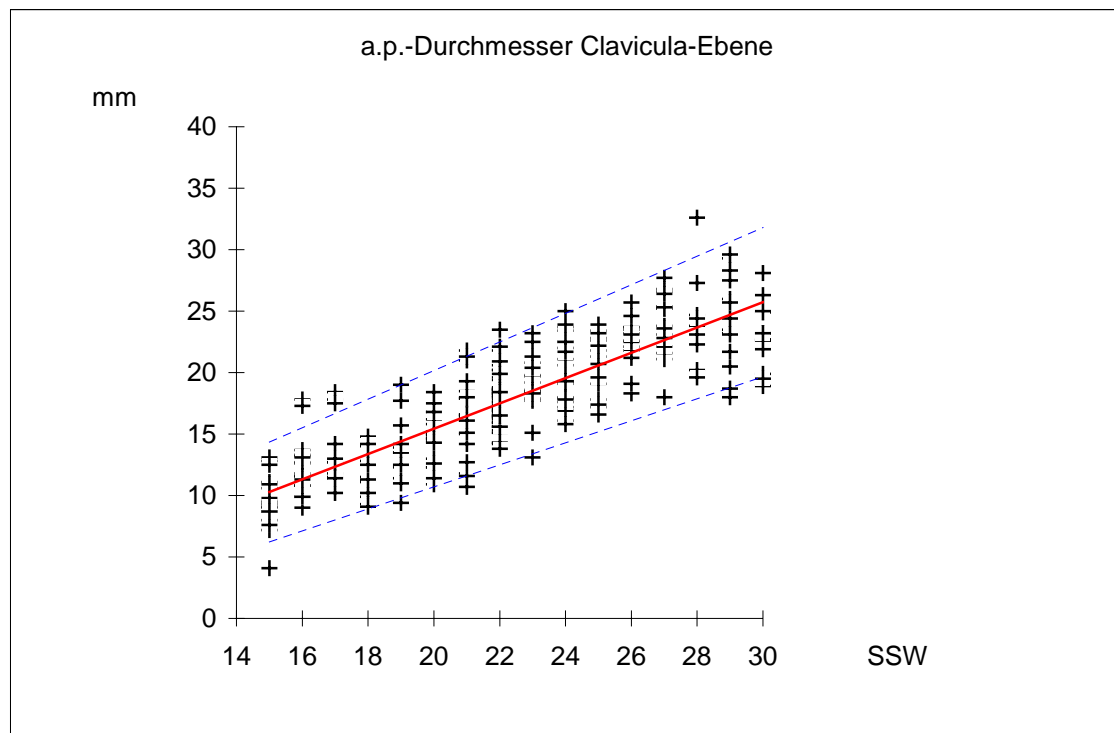


Abbildung 6: Darstellung des Verlaufs des a.p.-Durchmessers in der Claviculaebene.

Der a.p. – Durchmesser in der Claviculaebene konnte bei 293 Feten im horizontalen Querschnitt gemessen werden und zeigte ein lineares ($r^2 = 0,95$) und signifikantes ($p < 0,001$) Wachstum von 9,5 mm in der 15 SSW auf 23,6 mm in der 30 SSW. Die Korrelation zum Schwangerschaftsalter kann man mit der Formel $y = 1,03 x - 5,1$ beschreiben.

5.4.3.1.2. Seitlicher Durchmesser

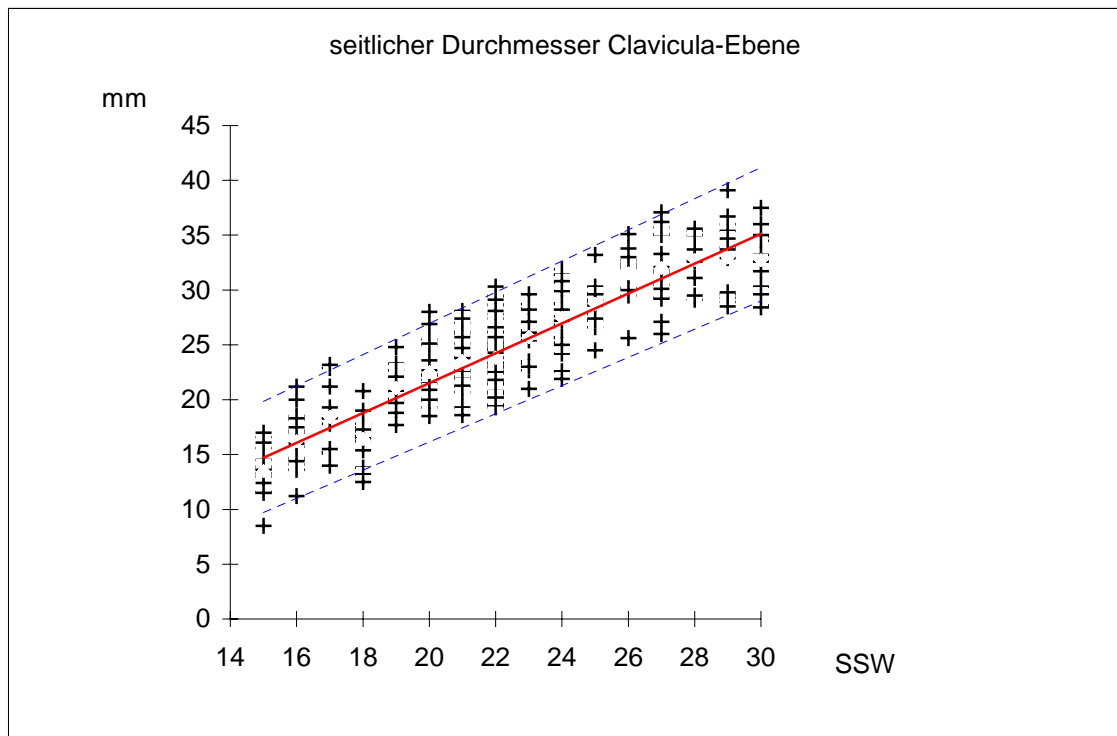


Abbildung 7: Darstellung des Verlaufs des seitlichen Lungendurchmessers in der Claviculaebene.

Der seitliche Durchmesser der Lunge in der Claviculaebene konnte bei 278 Feten gemessen werden. Es wurde ein lineares ($r^2 = 0,96$) und signifikantes Wachstum ($p < 0,001$) zwischen der 15 und 30 SSW gefunden werden. Die Korrelation zwischen den Messwerten und der SSW lässt sich mit der Formel $y = 1,36 x - 5,7$ beschreiben.

5.4.3.2. Lungenbiometrie in der Vierkammerblickebene

5.4.3.2.1. Anterior-posteriorer Durchmesser

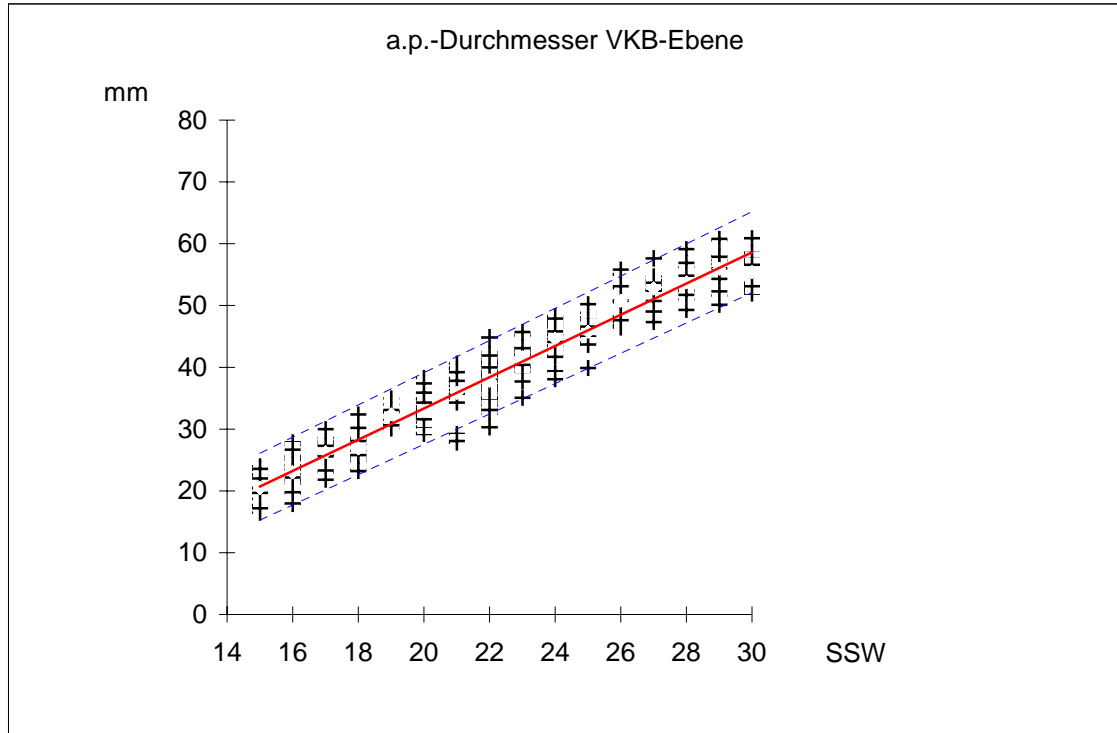


Abbildung 8: Darstellung der Normkurve des a.p. – Durchmessers in der Vierkammerblickebene.

Der a.p. – Durchmesser in der Vierkammerblickebene konnte bei 274 Feten gemessen werden. Es wurde ein lineares und signifikantes Wachstum ($p < 0,001$) mit einem Regressionskoeffizienten von $r^2 = 0,98$ zwischen der 15 und 30 SSW gefunden. Zwischen den Messwerten und dem Gestationsalter besteht folgender Zusammenhang: $y = 2,53x - 17,2$.

5.4.3.2.2. Seitlicher Durchmesser

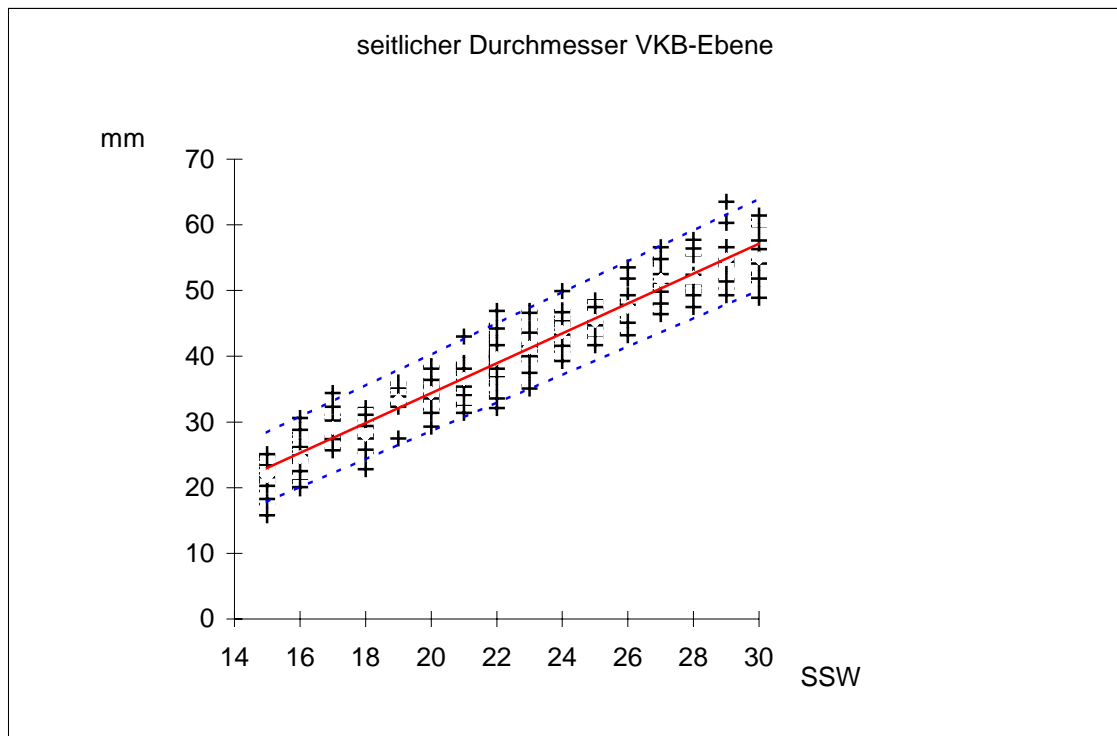


Abbildung 9: Normkurve des seitlichen Lungendurchmesser in der Vierkammerblickebene

Der seitliche Lungendurchmesser in der Vierkammerblickebene konnte bei 286 Feten gemessen werden. Es wurde ein lineares Wachstum ($r^2 = 0,99$) zwischen der 15 und 30 SSW gefunden werden. Die Zunahme von 21,7 mm in der 15 SSW auf 54,9 mm in der 30 SSW war signifikant ($p < 0,001$). Zwischen den Messwerten und dem Gestationsalter besteht folgende Korrelation: $y = 2,28 x - 11,1$.

5.4.3.3. Lungenlänge

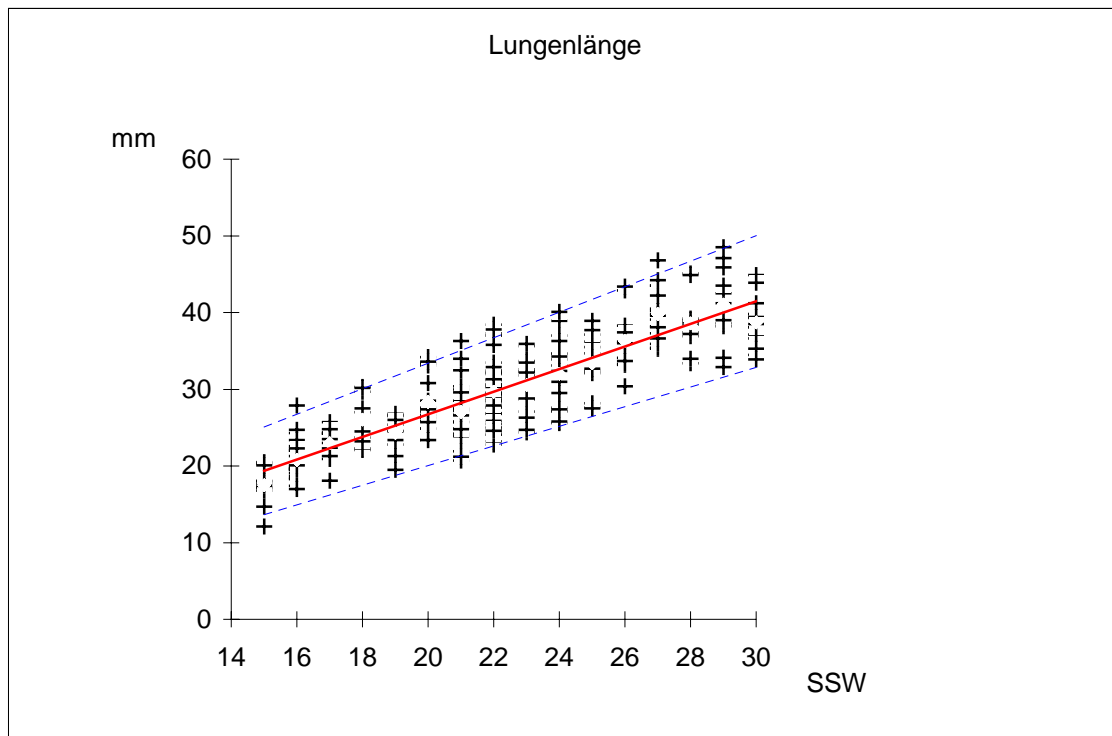


Abbildung 10: Darstellung der Normkurve für die Lungenlänge.

Die Lungenlänge konnte in der Frontalebene bei 267 Feten gemessen werden. Für die Lungenlänge konnte ein lineares und signifikantes Wachstum ($r^2 = 0,95$; $p < 0,001$) zwischen der 15 und 30 SSW gefunden werden. Den Zusammenhang zwischen den Messwerten und dem Gestationsalter kann man mit der Formel $y = 1,47 \times 2,7$ beschreiben.

5.5. Diskussion

Aufgrund der Form der Lunge und der Lage der mediastinalen Organe (Herz, Ösophagus, Trachea) eignet sich die Lunge nur sehr eingeschränkt für biometrische Untersuchungen. Das Hauptziel biometrischer Untersuchungen der fetalen Lunge besteht in der Diagnostik der Lungenhypoplasie. Die Vielzahl an Messmethoden in der Literatur zeigt, dass derzeit kein optimaler und aktuell gültiger Standard besteht, um die Methode klinisch einzusetzen.

Man kann verschiedene Methoden der sonographischen Lungenbiometrie unterscheiden.

So gibt es Arbeitsgruppen, die **indirekt** über die Messung des knöchernen Thorax die Lungengröße bestimmten, während eine zweite Gruppe die fetale Lunge **direkt** gemessen hat. Weiterhin haben einzelne Arbeitsgruppen nur **ein Maß** bzw. einen **Quotient aus zwei Maßen** gebildet, während andere **mehrere Parameter** der fetalen Lunge untersucht haben.

Isolierte **Messungen des knöchernen Thorax** haben Chitkara und Mitarb. (1987) (Thoraxumfang), Fong und Mitarb. (1988) (Thoraxumfang), Roberts und Mitchell (1990) (Thoraxumfang), Merz und Mitarb (1995) (Thoraxumfang und Durchmesser) und Nimrod und Mitarb. (1986) (Thoraxumfang) durchgeführt.

So haben Chitkara und Mitarb. (1987) an 576 Feten zwischen der 16 und 40 SSW den Thoraxumfang in der Ebene des Vierkammerblicks (Herzebene) gemessen und Normkurven erstellt. Es wird ein lineares Wachstum von 9,1 cm in der 16 SSW auf 21,9 cm in der 30 SSW und 30,9 cm in der 40 SSW beschrieben. Roberts und Mitchell (1990) untersuchten ebenfalls diesen Parameter in der Ebene des VKB bei 310 Feten zwischen der 12 und 40 SSW und fanden eine lineare Zunahme von 9,5 cm in der 12 SSW auf 20 cm in der 30 SSW und 28 cm in der 40 SSW. Fong und Mitarb. (1988) beschreiben ein exponentielles Wachstum des in der Herzebene gemessenen Thoraxumfanges von 6 cm in der 12 SSW auf 30 cm in der 40 SSW anhand von 100 Messungen bei Feten zwischen der 13 und 41 SSW. Sie beschreiben eine Zunahme der Variabilität der Messwerte in den höheren SSW. Nimrod und Mitarb. (1986) beschreiben ebenfalls eine lineare Zunahme des in der Herzebene gemessenen Thoraxumfanges von 19 cm in der 24 SSW auf 24 cm in der 30 SSW und 32 cm in der 40 SSW. Merz und Mitarb. (1995) haben den äußeren Thoraxumfang in der AV-Klappenebene aus dem anterior-posterioren (a.p.) und seitlichen Durchmesser des knöchernen Thorax bei 610 Feten zwischen der 12 und 41 SSW berechnet. Die Werte

für den äußeren Thoraxumfang betragen 8,1 cm (15 SSW) und 19,9 cm (30 SSW). Die Werte für den a.p.- Durchmesser respektive seitlichen Durchmesser des Thorax betragen 25 mm/ 26 mm (15 SSW) und 65 mm/ 63 mm (30 SSW). Die Werte der äußeren Thoraxmessung sind somit als relativ stabil einzuschätzen. Nach Angaben der Autoren herrscht zwischen der 15 und 30 SSW ein nahezu lineares Wachstum vor. Danach tritt eine deutliche Abflachung ein. Es wird eine größere Streuung der Messwerte mit zunehmendem Gestationsalter beschrieben.

Yoshimura und Mitarb. (1996) beschreiben eine Zunahme des Thoraxumfangs von 13 cm in der 20 SSW auf 22 cm in der 30 SSW und 30 cm in der 40 SSW.

Ein **Quotient aus verschiedenen Parametern** der Thoraxmessungen wurde von D`Álton und Mitarb. (1992) (Quotient Thoraxumfang/Abdomenumfang), Vintzileos und Mitarb. (1989) (Quotienten aus Herzmessungen und Thoraxmessungen), Chaoui und Mitarb. (1994) (Quotient Herzbreite/Thoraxbreite, Quotient Herzfläche/Thoraxfläche) und Paladini und Mitarb. (1990) (Quotient Herzbreite/Thoraxbreite) gebildet.

D`Alton und Mitarb. (1992) berechneten die Thorax – Abdomen – Ratio (TA-Ratio) aus der Messung des Thoraxumfangs in der Herzebene und der Messung des Abdomenumfanges. Anhand der Messungen bei 120 Feten zwischen der 14 und 40 SSW konnten sie eine konstante TA-Ratio von 0,9 bestimmen. Vintzileos u. Mitarb. (1989) haben bei 181 Feten zwischen der 16 und 40 SSW die Thoraxfläche, die Herzfläche, den Thoraxumfang und den Herzumfang gemessen. Die Messungen wurden in der Ebene des Vierkammerblicks (Herzebene) durchgeführt. Eine lineare Zunahme der Parameter im Untersuchungszeitraum wurde beschrieben. Die Autoren bildeten als weiteren Quotienten die Herzfläche:Thoraxfläche-Ratio (cardiothoracic area ratio), die in der zweiten Schwangerschaftshälfte 1:4 beträgt.

Chaoui u. Mitarb (1994) haben ebenfalls die cardiothoracic area ratio aus der Messung von Herzfläche und Thoraxfläche in der Ebene des Vierkammerblickes bei 120 Feten zwischen der 20 und 40 SSW bestimmt und geben diese mit 1:3 an. Aus der Bestimmung der Herzbreite und des Thoraxdurchmessers in derselben Messebene konnte die cardiothoracic ratio (CT – Ratio =Herzbreite/Thoraxdurchmesser) bestimmt werden, welche im Untersuchungszeitraum eine signifikante Zunahme von 0,44 (20 SSW) auf 0,51 (40 SSW) zeigte. Gleiche Ergebnisse wurden von Paladini u. Mitarb. (1990) für die CT - Ratio mit 0,45 in der 17 SSW und 0,5 in der 40 SSW beschrieben.

Direkte Messungen der fetalen Lunge führten Maeda und Mitarb. (1993) (Lungenfläche), Chitkara und Mitarb. 1987) (Lungenlänge), Roberts und Mitarb. (1990) (Lungenlänge), Merz und Mitarb. (1995) (Lungendurchmesser), Yoshimura und Mitarb.

(1996) (Lungenfläche) und Heling und Mitarb. (1997) (Lungendurchmesser, Lungenlänge) durch.

Maeda und Mitarb. (1993) bestimmten bei 264 Feten zwischen der 17 und 39 SSW die Lungenfläche, die sie als Substraktion der Herzfläche von der Thoraxfläche in der Ebene des Vierkammerblickes definierten. Sie beschreiben ein signifikantes Wachstum von 4,3 cm in der 17 SSW auf 23,4 cm in der 36 SSW. Chitkara und Mitarb. (1987) haben die Länge der Lunge gemessen und beschreiben ein lineares Wachstum von 20 mm (16 SSW) auf 47 mm (30 SSW) und 65 mm (40 SSW). Dieser Parameter wurde auch von Roberts und Mitchell (1990) untersucht. Die Autoren fanden keinen Unterschied in der Lungenlänge zwischen der rechten und linken Lungenhälfte. Die Lungenlänge zeigte ein exponentielles Wachstum von 15 mm in der 12 SSW auf 38 mm in der 30 SSW und 55 mm in der 40 SSW. Merz und Mitarb. (1995) haben den Durchmesser zwischen der Außenwand des linken Vorhofs und der dorsalen Thoraxwand als dorsale Verlängerung der Herzachse gemessen. Sie beschreiben eine lineare Zunahme von 10 mm (15 SSW) auf 21 mm (30 SSW). Im dritten Trimenon kommt es zu einer deutlichen Abflachung der Kurve. Yoshimura und Mitarb. (1996) untersuchten die Lungenfläche in der Vierkammerblickebene und fanden eine Zunahme von 5 cm² in der 20 SSW auf 15 cm² in der 30 SSW und 25 cm² in der 40 SSW. Heling und Mitarb. (1997) konnten eine lineare Zunahme der Lungendurchmesser in den verschiedenen Schnittebenen und ebenfalls für die Lungenlänge zwischen der 15 und 30 SSW feststellen. Der a.p. – Durchmesser in der Vierkammerblickebene weist eine Zunahme von 20 mm (15 SSW) auf 59 mm (30 SSW) auf, während die Werte für den seitlichen Durchmesser 22 mm (15 SSW) und 58 mm (30 SSW) betragen. Die Lungenlänge betrug in der 15 SSW 20 mm und in der 30 SSW 40 mm. Die vorgestellten Werte stimmen mit denen der anderen Arbeitsgruppen überein.

Die Mehrzahl der Arbeitsgruppen benutzte für die Messungen der Umfänge, Durchmesser und der Bestimmung der Quotienten die Vierkammerblickebene, die eine der üblichen Standardebenen in der Pränataldiagnostik darstellt. Die Lungenlänge wurde jeweils in einem sagittalen Längsschnitt bestimmt.

Obwohl es naheliegend wäre, dass die direkten Messungen der Lungenbiometrie genauer sind, zeigen die Daten, dass die indirekten Messungen keine schlechteren Ergebnisse zeigen.

Im nächsten Schritt wurden diese Messungen an einem Hochrisikokollektiv für Lungenhypoplasie angewandt.

6.

**Die pränatale
sonographische
Diagnostik der
Lungenhypoplasie**

6.1. Einleitung

Unter einer Lungenhypoplasie versteht man eine morphologisch zu kleine Lunge bei einer regelrechten Organanlage. Es erscheint naheliegend, dass man mit Hilfe der Lungenbiometrie die Kleinheit des Organs und damit den Schweregrad der Erkrankung abschätzen kann.

Man unterscheidet bei der Lungenhypoplasie eine letale und eine nichtletale Form. Aus fetalmedizinischer Sicht ist die Unterscheidung dieser beiden Formen von höchstem Interesse, da dies einen großen Einfluß auf das geburtshilfliche Management haben kann.

In der vorliegenden prospektiven Studie wurde die Validität der sonographischen Lungenbiometrie (siehe Kapitel 5) an einem Hochrisikokollektiv für eine Lungenhypoplasie untersucht. Um die Methode exakt beurteilen zu können, erfolgte eine Bewertung der Methode nur mit Hilfe von Feten, bei denen eine pathologisch – anatomische Untersuchung erfolgte.

In der Literatur existieren einige Arbeiten, die sich mit dem Einsatz der Lungenbiometrie in einem Hochrisikokollektiv beschäftigen. Die überwiegend sehr positiven Ergebnisse dieser Publikationen stehen jedoch in einem krassen Gegensatz zum klinischen Alltag, nach dem auch in Perinatalzentren die Lungenbiometrie praktisch nicht angewendet wird.

Dies wäre bei entsprechender Eignung jedoch sinnvoll, da z.B. beim vorzeitigen Blasensprung sich bei einem Teil der Feten eine Lungenhypoplasie entwickelt, die dann sekundäre Folgeerkrankungen nach sich zieht.

6.2. Patienten und Methode

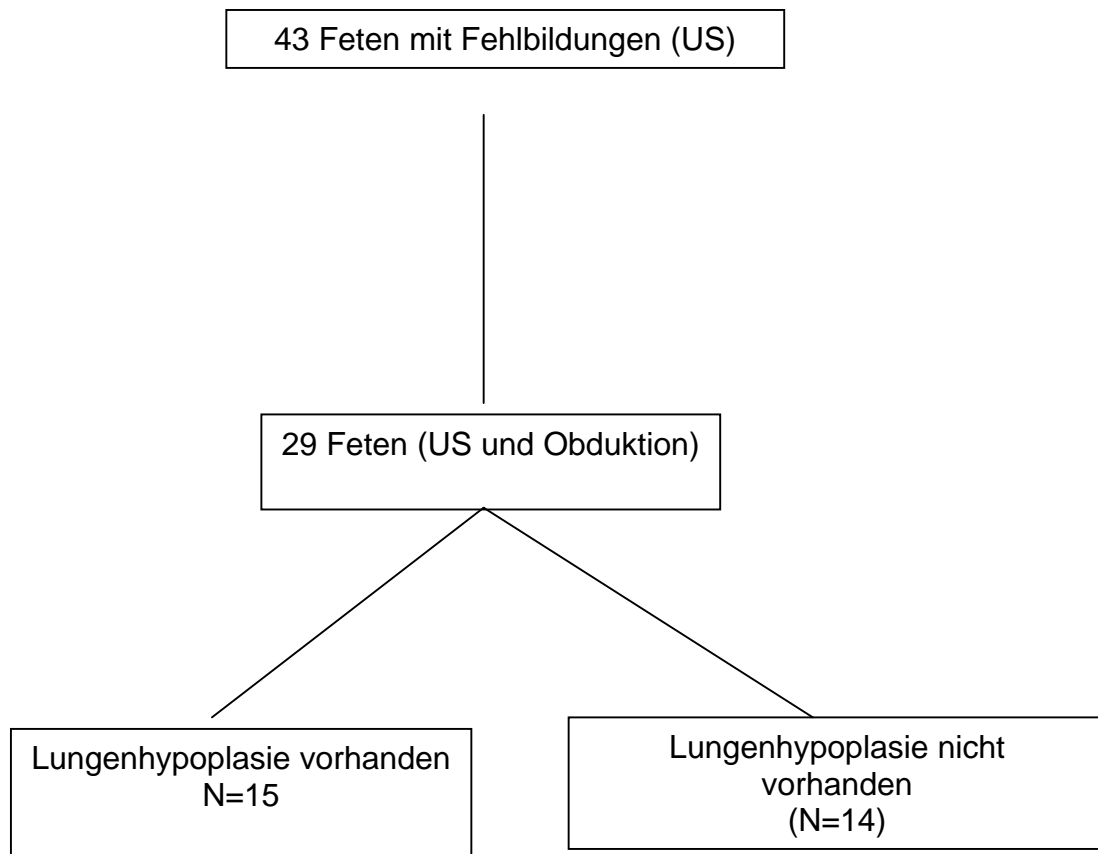
In der prospektiven Studie wurden von unserer Arbeitsgruppe 43 Feten mit einem hohen Risiko der Entwicklung einer Lungenhypoplasie untersucht (Gesamtkollektiv).

Einschlusskriterien waren Fehlbildungen oder Erkrankungen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Lungenhypoplasie (potentiell letal), detaillierte Organdiagnostik mittels Ultraschall und Messung der Lungenbiometrie mindestens 1 Woche vor Beendigung der Schwangerschaft.

Ausschlusskriterien waren ein vorzeitiger Blasensprung > 25 SSW, das Vorliegen einer Zwerchfellhernie bzw. das Vorliegen einer Lungenfehlbildung.

43 Feten erfüllten diese Kriterien. Bei diesen Feten kam es zum intrauterinen Fruchttod bzw. zur Beendigung der Schwangerschaft. Bei 29 Feten wurde eine pathologisch – anatomische Untersuchung durchgeführt, so dass von den ursprünglich 43 untersuchten Feten nur die 29 Feten mit Vorliegen einer sonographischen und einer pathologisch – anatomischen Untersuchung bezüglich der Validität ausgewertet wurden (Abbildung 11).

Abbildung 11: Definierung des Untersuchungskollektivs.



Die Diagnose Lungenhypoplasie wurde im Ultraschall gestellt, wenn der Messwert unterhalb der doppelten Standardabweichung der entsprechenden Normwertkurve lag. Die sonographischen Messungen wurden von einem Untersucher mit einem Ultraschallgerät HDI 3000 der Firma ATL durchgeführt.

Die Obduzenten hatten keine Kenntnis von der sonographischen Verdachtsdiagnose **Lungenhypoplasie ja oder nein**. Die pathologisch – anatomische Diagnose einer Lungenhypoplasie wurde gestellt, wenn der Lungen-Körpergewichtsindex $< 0,015$ (für Feten < 28 SSW) und die Abweichung des RAC – Wertes mehr als die Standardabweichung des schwangerschaftsaltertypischen Normwertes betrug.

Das Votum der Ethikkommission zur Durchführung der Studie lag vor. Die Eltern gaben jeweils ihr Einverständnis zur Durchführung der Messungen und Untersuchungen. Zur statistischen Auswertung benutzten wir das Programm SPSS für Windows.

In der Tabelle 5 werden die Diagnosen der untersuchten Feten dargestellt:

Tabelle 5: *Pränatale und autopsische Diagnosen des Hochrisikokollektivs an Feten, die sowohl sonographisch als auch pathologisch – anatomisch untersucht wurden (N=29).*

Erkrankung	Anzahl
Potter Syndrom	13
Chronischer Blasensprung < 25 SSW	9
Hydrothorax	6
Skelettfehlbildung	1

Eine detaillierte Auflistung des Untersuchungskollektivs mit den Fehlbildungen und der pathologisch – anatomischen Diagnose wird in Tabelle 6 gegeben.

Tabelle 6: Daten des Untersuchungskollektivs mit sonographischer und pathologisch anatomischer Untersuchung (N=29).

Fall	Diagnose	SSW bei Diagnose	Outcome	Obduktion	Lungenhypoplasie
1	PROM	17	TOP	Ja	Ja
2	Hydrothorax	17	TOP	Ja	Nein
3	Potter	17	TOP	Ja	Nein
4	PROM	18	TOP	Ja	Nein
5	Hydrothorax	18	TOP	Ja	Ja
6	Potter	18	TOP	Ja	Ja
7	PROM	19	TOP	Ja	Ja
8	Hydrothorax	19	TOP	Ja	Ja
9	Hydrothorax	19	TOP	Ja	Nein
10	Potter	19	TOP	Ja	Nein
11	PROM	20	TOP	Ja	Ja
12	Skelett	20	TOP	Ja	Ja
13	Potter	20	TOP	Ja	Nein
14	Potter	20	TOP	Ja	Nein
15	Potter	20	TOP	Ja	Ja
16	Potter	20	TOP	Ja	Ja
17	PROM	21	TOP	Ja	Nein
18	PROM	21	TOP	Ja	Nein
19	PROM	21	TOP	Ja	Nein
20	Hydrothorax	21	TOP	Ja	Ja
21	Potter	21	TOP	Ja	Ja
22	Potter	21	TOP	Ja	Nein
23	PROM	23	TOP	Ja	Ja
24	PROM	23	TOP	Ja	Ja
25	Hydrothorax	23	TOP	Ja	Ja
26	Potter	23	TOP	Ja	Nein
27	Potter	24	TOP	Ja	Nein
28	Potter	27	Tod	Ja	Ja
29	Potter	30	Tod	Ja	Nein

6.3. Ergebnisse

Die Fruchtwassermenge ist bei Feten mit einer Lungenhypoplasie häufig vermindert. Ein Oligohydramnion geht pränatal immer mit einer Verschlechterung der Sicht- und Untersuchungsbedingungen einher. Aus diesem Grund konnten nicht bei allen Feten in jeder Schnittebene die entsprechenden Messungen der Lungenbiometrie erfolgen.

In Tabelle 7 werden die Erfolgsraten für jede Schnittebene dargestellt.

Tabelle 7: Erfolgsrate der sonographischen Lungenmessungen im Untersuchungskollektiv (N=29)

Messebene	Anzahl der Messungen	Erfolgsrate (in %)
Clavicula, a. p.	24	82,7
Clavicula, seitlich	27	93,1
Vierkammerblick, a.p.	29	100
Vierkammerblick, seitlich	27	93,1
Zwerchfell, a.p.	27	93,1
Zwerchfell, seitlich	27	93,1
Länge	25	86,2

Man erkennt, dass am häufigsten die Querschnittsebenen eingestellt und gemessen werden konnten. Die Lungenlänge und auch die Claviculaebene sind bei ungünstigen Untersuchungsbedingungen mitunter schwer einstellbar.

In den Tabellen 8 – 14 werden die Daten der sonographischen Lungenbiometriemessungen im Untersuchungskollektiv dargestellt. Die Feten wurden jeweils nach pathologisch-anatomisch bestätigter bzw. nicht bestätigter Lungenhypoplasie analysiert. Die jeweiligen Normwerte (+/- 2 SD) sind ebenfalls dargestellt.

Tabelle 8 : Daten des a.p.-Durchmessers in der Claviculaebene.

Fall	Diagnose	SSW	Messwert	Normalwert (+/- 2 SD)	Obduktionsdiagnose
1	PROM	17	9,9	12,36 (+/- 4,45)	LH
2	Hydrothorax	17	6,6	12,36 (+/- 4,45)	Keine LH
3	Potter	17		12,36 (+/- 4,45)	Keine LH
4	PROM	18	22,6	13,39 (+/- 4,59)	Keine LH
5	Hydrothorax	18	11,5	13,39 (+/- 4,59)	LH
6	Potter	18	15	13,39 (+/- 4,59)	LH
7	PROM	19	9,8	14,42 (+/- 4,73)	LH
8	Hydrothorax	19	10,1	14,42 (+/- 4,73)	LH
9	Hydrothorax	19	14,2	14,42 (+/- 4,73)	Keine LH
10	Potter	19		14,42 (+/- 4,73)	Keine LH
11	PROM	20	13,2	15,45 (+/- 4,37)	LH
12	Skelett	20	12,3	15,45 (+/- 4,37)	LH
13	Potter	20	13,7	15,45 (+/- 4,37)	Keine LH
14	Potter	20		15,45 (+/- 4,37)	Keine LH
15	Potter	20	13,5	15,45 (+/- 4,37)	LH
16	Potter	20	14,45	15,45 (+/- 4,37)	LH
17	PROM	21	12,9	16,48 (+/- 5,01)	Keine LH
18	PROM	21	20,3	16,48 (+/- 5,01)	Keine LH
19	PROM	21	12,7	16,48 (+/- 5,01)	Keine LH
20	Hydrothorax	21	12,25	16,48 (+/- 5,01)	LH
21	Potter	21	15,6	16,48 (+/- 5,01)	LH
22	Potter	21		16,48 (+/- 5,01)	Keine LH
23	PROM	23	29,8	18,54 (+/- 5,29)	LH
24	PROM	23	11,5	18,54 (+/- 5,29)	LH
25	Hydrothorax	23	16,6	18,54 (+/- 5,29)	LH
26	Potter	23		18,54 (+/- 5,29)	Keine KH
27	Potter	24	30,9	19,57 (+/- 5,43)	Keine LH
28	Potter	27	21,2	22,66 (+/- 5,35)	LH
29	Potter	30	18,6	25,75 (+/- 6,27)	Keine LH

Tabelle 9 : *Daten des seitlichen Durchmessers in der Claviculaebene.*

Fall	Diagnose	SSW	Messwert	Normwert (+/- 2 SD)	Obduktionsdiagnose
1	PROM	17	23,2	17,89 (+/- 5,28)	LH
2	Hydrothorax	17	12	17,89 (+/- 5,28)	Keine LH
3	Potter	17		17,89 (+/- 5,28)	Keine LH
4	PROM	18	18,5	19,22 (+/- 5,34)	Keine LH
5	Hydrothorax	18	20,5	19,22 (+/- 5,34)	LH
6	Potter	18	19,2	19,22 (+/- 5,34)	LH
7	PROM	19	16,5	20,55 (+/- 5,4)	LH
8	Hydrothorax	19	18,7	20,55 (+/- 5,4)	LH
9	Hydrothorax	19	18,5	20,55 (+/- 5,4)	Keine LH
10	Potter	19	19,8	20,55 (+/- 5,4)	Keine LH
11	PROM	20	17,4	21,88 (+/- 5,46)	LH
12	Skelett	20	15,4	21,88 (+/- 5,46)	LH
13	Potter	20	17,4	21,88 (+/- 5,46)	Keine LH
14	Potter	20	15	21,88 (+/- 5,46)	Keine LH
15	Potter	20	18,3	21,88 (+/- 5,46)	LH
16	Potter	20	20	21,88 (+/- 5,46)	LH
17	PROM	21	19,4	23,21 (+/- 5,52)	Keine LH
18	PROM	21	14,6	23,21 (+/- 5,52)	Keine LH
19	PROM	21	16,5	23,21 (+/- 5,52)	Keine LH
20	Hydrothorax	21	14,6	23,21 (+/- 5,52)	LH
21	Potter	21	16,15	23,21 (+/- 5,52)	LH
22	Potter	21	23,4	23,21 (+/- 5,52)	Keine LH
23	PROM	23	19,9	25,87 (+/- 5,64)	LH
24	PROM	23	14,5	25,87 (+/- 5,64)	LH
25	Hydrothorax	23	21,7	25,87 (+/- 5,64)	LH
26	Potter	23		25,87 (+/- 5,64)	Keine LH
27	Potter	24	24,2	27,2 (+/- 5,7)	Keine LH
28	Potter	27	20,7	31,19 (+/- 5,38)	LH
29	Potter	30	28,5	35,18 (+/- 6,06)	Keine LH

Tabelle 10: *Daten des a.p.-Durchmessers in der Vierkammerblickebene.*

Fall	Diagnose	SSW	Messwert	Normwert (+/- 2 SD)	Obduktionsdiagnose
1	PROM	17	29,5	25,81 (+/- 5,56)	LH
2	Hydrothorax	17	14	25,81 (+/- 5,56)	Keine LH
3	Potter	17	27,4	25,81 (+/- 5,56)	Keine LH
4	PROM	18	32,3	28,34 (+/- 5,63)	Keine LH
5	Hydrothorax	18	16,3	28,34 (+/- 5,63)	LH
6	Potter	18	30	28,34 (+/- 5,63)	LH
7	PROM	19	20,6	30,87 (+/- 5,7)	LH
8	Hydrothorax	19	19,9	30,87 (+/- 5,7)	LH
9	Hydrothorax	19	20	30,87 (+/- 5,7)	Keine LH
10	Potter	19	29,2	30,87 (+/- 5,7)	Keine LH
11	PROM	20	23,1	33,4 (+/- 5,77)	LH
12	Skelett	20	28,1	33,4 (+/- 5,77)	LH
13	Potter	20	26,9	33,4 (+/- 5,77)	Keine LH
14	Potter	20	28,1	33,4 (+/- 5,77)	Keine LH
15	Potter	20	26,35	33,4 (+/- 5,77)	LH
16	Potter	20	28,1	33,4 (+/- 5,77)	LH
17	PROM	21	32,1	35,93 (+/- 5,84)	Keine LH
18	PROM	21	39,6	35,93 (+/- 5,84)	Keine LH
19	PROM	21	25,7	35,93 (+/- 5,84)	Keine LH
20	Hydrothorax	21	11,55	35,93 (+/- 5,84)	LH
21	Potter	21	25,4	35,93 (+/- 5,84)	LH
22	Potter	21	40,8	35,93 (+/- 5,84)	Keine LH
23	PROM	23	35,2	40,99 (+/- 5,98)	LH
24	PROM	23	26,4	40,99 (+/- 5,98)	LH
25	Hydrothorax	23	33,1	40,99 (+/- 5,98)	LH
26	Potter	23	31,1	40,99 (+/- 5,98)	Keine LH
27	Potter	24	45,3	43,52 (+/- 6,05)	Keine LH
28	Potter	27	41,3	51,11 (+/- 6,26)	LH
29	Potter	30	50,2	58,7 (+/- 6,479)	Keine LH

Tabelle 11: *Daten des seitlichen Durchmessers in der Vierkammerblickebene.*

Fall	Diagnose	SSW	Messwert	Normwert (+/- 2 SD)	Obduktionsdiagnose
1	PROM	17	28,8	27,66 (+/- 5,26)	LH
2	Hydrothorax	17		27,66 (+/- 5,26)	Keine LH
3	Potter	17	33,2	27,66 (+/- 5,26)	Keine LH
4	PROM	18	33	29,94 (+/- 5,43)	Keine LH
5	Hydrothorax	18	29,7	29,94 (+/- 5,43)	LH
6	Potter	18	26,1	29,94 (+/- 5,43)	LH
7	PROM	19		32,22 (+/- 5,6)	LH
8	Hydrothorax	19	26,6	32,22 (+/- 5,6)	LH
9	Hydrothorax	19	23,3	32,22 (+/- 5,6)	Keine LH
10	Potter	19	27,3	32,22 (+/- 5,6)	Keine LH
11	PROM	20	24,5	34,5 (+/- 4,35)	LH
12	Skelett	20	26,9	34,5 (+/- 4,35)	LH
13	Potter	20	30,15	34,5 (+/- 4,35)	Keine LH
14	Potter	20	27,3	34,5 (+/- 4,35)	Keine LH
15	Potter	20	36,45	34,5 (+/- 4,35)	LH
16	Potter	20	28,5	34,5 (+/- 4,35)	LH
17	PROM	21	35,7	36,78 (+/- 5,94)	Keine LH
18	PROM	21	41	36,78 (+/- 5,94)	Keine LH
19	PROM	21	25,7	36,78 (+/- 5,94)	Keine LH
20	Hydrothorax	21	22,4	36,78 (+/- 5,94)	LH
21	Potter	21	26,7	36,78 (+/- 5,94)	LH
22	Potter	21	36	36,78 (+/- 5,94)	Keine LH
23	PROM	23	43	41,34 (+/- 6,28)	LH
24	PROM	23	36,3	41,34 (+/- 6,28)	LH
25	Hydrothorax	23	22,8	41,34 (+/- 6,28)	LH
26	Potter	23	34	41,34 (+/- 6,28)	Keine LH
27	Potter	24	34,5	43,62 (+/- 6,45)	Keine LH
28	Potter	27	43,2	50,64 (+/- 7,14)	LH
29	Potter	30	49,4	57,3 (+/- 7,47)	Keine LH

Tabelle 12: *Daten des a.p. – Durchmessers in der Zwerchfellebene.*

Fall	Diagnose	SSW	Messwert	Normwert (+/- 2 SD)	Obduktionsdiagnose
1	PROM	17	34,7	28,71 (+/- 6,15)	LH
2	Hydrothorax	17	14	28,71 (+/- 6,15)	Keine LH
3	Potter	17	33,4	28,71 (+/- 6,15)	Keine LH
4	PROM	18		31,54 (+/- 6,38)	Keine LH
5	Hydrothorax	18	17,9	31,54 (+/- 6,38)	LH
6	Potter	18	40,2	31,54 (+/- 6,38)	LH
7	PROM	19	37,6	34,37 (+/- 6,61)	LH
8	Hydrothorax	19	18,5	34,37 (+/- 6,61)	LH
9	Hydrothorax	19	28,6	34,37 (+/- 6,61)	Keine LH
10	Potter	19		34,37 (+/- 6,61)	Keine LH
11	PROM	20	30,1	37,2 (+/- 7,1)	LH
12	Skelett	20	24,6	37,2 (+/- 7,1)	LH
13	Potter	20	34,5	37,2 (+/- 7,1)	Keine LH
14	Potter	20	39,8	37,2 (+/- 7,1)	Keine LH
15	Potter	20	42,6	37,2 (+/- 7,1)	LH
16	Potter	20	34,9	37,2 (+/- 7,1)	LH
17	PROM	21	32,7	40,03 (+/- 7,07)	Keine LH
18	PROM	21	39,8	40,03 (+/- 7,07)	Keine LH
19	PROM	21	42,1	40,03 (+/- 7,07)	Keine LH
20	Hydrothorax	21	24,6	40,03 (+/- 7,07)	LH
21	Potter	21	39,1	40,03 (+/- 7,07)	LH
22	Potter	21	38,2	40,03 (+/- 7,07)	Keine LH
23	PROM	23	40,2	45,69 (+/- 7,53)	LH
24	PROM	23	35	45,69 (+/- 7,53)	LH
25	Hydrothorax	23	30,1	45,69 (+/- 7,53)	LH
26	Potter	23	41,9	45,69 (+/- 7,53)	Keine LH
27	Potter	24	52	48,52 (+/- 7,76)	Keine LH
28	Potter	27	47,2	57,01 (+/- 8,45)	LH
29	Potter	30	49,8	65,5 (+/- 9,14)	Keine LH

Tabelle 13: *Daten des seitlichen Durchmessers in der Zwerchfellebene.*

Fall	Diagnose	SSW	Messwert	Normwert (+/- 2 SD)	Obduktionsdiagnose
1	PROM	17	31,8	30,15 (+/- 6,12)	LH
2	Hydrothorax	17	16,4	30,15 (+/- 6,12)	Keine LH
3	Potter	17	41,4	30,15 (+/- 6,12)	Keine LH
4	PROM	18		32,8 (+/- 6,4)	Keine LH
5	Hydrothorax	18	26,1	32,8 (+/- 6,4)	LH
6	Potter	18	27,9	32,8 (+/- 6,4)	LH
7	PROM	19	31,5	35,45 (+/- 6,68)	LH
8	Hydrothorax	19	15,4	35,45 (+/- 6,68)	LH
9	Hydrothorax	19		35,45 (+/- 6,68)	Keine LH
10	Potter	19	29,8	35,45 (+/- 6,68)	Keine LH
11	PROM	20	31,3	38,1 (+/- 6,96)	LH
12	Skelett	20	24,8	38,1 (+/- 6,96)	LH
13	Potter	20	28	38,1 (+/- 6,96)	Keine LH
14	Potter	20	40,4	38,1 (+/- 6,96)	Keine LH
15	Potter	20	33,8	38,1 (+/- 6,96)	LH
16	Potter	20	37,6	38,1 (+/- 6,96)	LH
17	PROM	21	37	40,75 (+/- 7,24)	Keine LH
18	PROM	21	41,9	40,75 (+/- 7,24)	Keine LH
19	PROM	21	27,6	40,75 (+/- 7,24)	Keine LH
20	Hydrothorax	21	29,1	40,75 (+/- 7,24)	LH
21	Potter	21	45,45	40,75 (+/- 7,24)	LH
22	Potter	21	39,5	40,75 (+/- 7,24)	Keine LH
23	Potter	23	47	46,05 (+/- 7,8)	LH
24	PROM	23	38,7	46,05 (+/- 7,8)	LH
25	Hydrothorax	23	26,3	46,05 (+/- 7,8)	LH
26	Potter	23	49,1	46,05 (+/- 7,8)	Keine LH
27	Potter	24	39,6	48,7 (+/- 8,08)	Keine LH
28	Potter	27	49	56,65 (+/- 8,92)	LH
29	Potter	30	52,4	64,6 (+/- 9,76)	Keine LH

Tabelle 14: *Daten der Lungenlänge.*

Fall	Diagnose	SSW	Messwert	Normwert (+/- 2 SD)	Obduktionsdiagnose
1	PROM	17	21,5	22,27 (+/- 6,1)	LH
2	Hydrothorax	17		22,27 (+/- 6,1)	Keine LH
3	Potter	17		22,27 (+/- 6,1)	Keine LH
4	PROM	18	22,85	23,74 (+/- 6,29)	Keine LH
5	Hydrothorax	18		23,74 (+/- 6,29)	LH
6	Potter	18	23,9	23,74 (+/- 6,29)	LH
7	PROM	19	21,3	25,21 (+/- 6,48)	LH
8	Hydrothorax	19	18,9	25,21 (+/- 6,48)	LH
9	Hydrothorax	19	20,9	25,21 (+/- 6,48)	Keine LH
10	Potter	19	25,8	25,21 (+/- 6,48)	Keine LH
11	PROM	20	22,5	26,68 (+/- 6,67)	LH
12	Skelett	20	22,35	26,68 (+/- 6,67)	LH
13	Potter	20	29,7	26,68 (+/- 6,67)	Keine LH
14	Potter	20	15,7	26,68 (+/- 6,67)	Keine LH
15	Potter	20	26,55	26,68 (+/- 6,67)	LH
16	Potter	20	27,2	26,68 (+/- 6,67)	LH
17	PROM	21	24,3	28,15 (+/- 6,86)	Keine LH
18	PROM	21	25,2	28,15 (+/- 6,86)	Keine LH
19	PROM	21		28,15 (+/- 6,86)	Keine LH
20	Hydrothorax	21	14,45	28,15 (+/- 6,86)	LH
21	Potter	21	19	28,15 (+/- 6,86)	LH
22	Potter	21	27,8	28,15 (+/- 6,86)	Keine LH
23	Potter	23	25,9	31,09 (+/- 7,24)	LH
24	PROM	23	20,6	31,09 (+/- 7,24)	LH
25	Hydrothorax	23	18,9	31,09 (+/- 7,24)	LH
26	Potter	23	20,7	31,09 (+/- 7,24)	Keine LH
27	Potter	24	30,3	32,56 (+/- 7,43)	Keine LH
28	Potter	27	32,8	36,97 (+/- 8,0)	LH
29	Potter	30	30,3	41,38 (+/- 8,57)	Keine LH

In dieser prospektiven Studie konnte festgestellt werden, dass die Vierkammerblickebene sowohl für den seitlichen als auch für den anterior – posterioren Durchmesser die höchste Validität im Untersuchungskollektiv hatte (Tabelle 15):

Tabelle 15: Statistische Analyse der Validität der sonographischen Biometrieparameter in den verschiedenen Meßebenen. Die Ergebnisse kamen durch den Vergleich der sonographischen Messung mit der pathologisch – anatomischen Diagnose zustande.

	Clavicula		Vierkammerblick		Zwerchfell		Länge
	a.p.	quer	a.p.	quer	a.p.	quer	
Sensitivität	12%	42%	57%	44%	41%	27%	29%
Spezifität	90%	55%	42%	50%	66%	37%	66%
PPV	66%	66%	75%	66%	70%	50%	71%
NPV	39%	31%	25%	28%	37%	18%	25%

Jedoch ist die Validität der Vierkammerblickebene mit einer **Sensitivität von 57 %** und einer **Spezifität von 42 %** für den **anterior-posterioren Durchmesser** und respektive von **44 % und 50 %** für den **seitlichen Durchmesser** als nur sehr gering einzuschätzen. Damit bestätigen die Ergebnisse dieser Studie die klinische Realität, nach der die sonographische Lungenbiometrie keinen Stellenwert in der Vorhersage einer Lungenhypoplasie aufweist.

Splittet man nun das Gesamtkollektiv nach den Einzeldiagnosen auf, so bekommt man folgende, in Tabelle 16, dargestellte Ergebnisse.

Tabelle 16: Statistische Analyse der Validität der Biometrieparameter in der Vierkammerblickebene, bezogen auf die Einzeldiagnosen.

	Sensitivität		Spezifität		PPV		NPV	
	a.p.	Seitl.	a.p.	Seitl.	a.p.	Seitl.	a.p.	Seitl.
PROM	75%	50%	80%	60%	75%	50%	80%	60%
Hydrothorax	1%	80%	0%	0%	83%	80%	0%	0%
Potter	36%	30%	50%	0%	80%	60%	12%	0%

Man findet für die Einzeldiagnosen des Untersuchungskollektivs deutliche Unterschiede in der Validität.

So weist die Vierkammerblickebene in den Fällen mit frühem vorzeitigem Blasensprung eine Sensitivität von 75 % (a.p.) respektive 50 % (seitlich) auf, während die Spezifität 80 % (a.p.) und 60 % (seitlich) beträgt.

Dagegen ist die Methode beim Hydrothorax gar nicht zu verwerten, da die Lunge sonographisch regelmäßig als zu klein gemessen wurde, sich die vermutete Lungenhypoplasie jedoch nicht bestätigte.

In den Fällen mit Potter – Syndrom ist die Sensitivität ebenfalls gering. Hierbei ist kritisch anzumerken, dass der Schweregrad einer Lungenhypoplasie auch vom Schwangerschaftsalter abhängt. So weisen Feten, deren sonographische Messungen nach der 20 SSW erfolgten, häufiger eine Lungenhypoplasie auf. Möglicherweise sind hier auch Entwicklungsprozesse für die Entstehung einer Erkrankung mit in Betracht zu ziehen.

6.4. Diskussion

Aufgrund der hohen perinatalen Morbidität und Mortalität der Lungenhypoplasie ist eine sichere pränatale Diagnose dieser Erkrankung von großer Bedeutung.

Der Stellenwert der Meßmethode wurde von den verschiedenen Arbeitsgruppen in einem Kollektiv mit einem hohen Risiko der Entwicklung einer Lungenhypoplasie untersucht (Chaoui und Mitarb. 1994; Chitkara und Mitarb. 1987; D Ålton und Mitarb. 1992; De Vore und Mitarb. 1986; Heling und Mitarb. 1997, Johnson und Mitarb. 1987; Maeda und Mitarb. 1993; Merz und Mitarb. 1995; Nimrod und Mitarb. 1988; Paladini und Mitarb. 1990).

Nimrod und Mitarb. (1988) untersuchten bei 45 Feten mit einem vorzeitigem Blasensprung vor der 30 SSW den Thoraxumfang. Die Sensitivität dieses Parameters in der Entdeckung einer Lungenhypoplasie betrug 88 %. Songster und Mitarb. (1989) untersuchten denselben Parameter bei 26 Feten mit einem vorzeitigem Blasensprung < 26 SSW und fanden nur eine unwesentlich geringere Sensitivität (80 %).

Johnson und Mitarb. (1987) haben bei 26 Feten mit einem vorzeitigem Blasensprung < 26 SSW den Quotienten aus Thoraxumfang und Abdomenumfang errechnet. Sie beschreiben die Sensitivität der Methode mit 94 %. Fong und Mitarb. (1988) beschreiben die Sensitivität dieses Parameters anhand einer Analyse von 18 Fällen mit vorzeitigem Blasensprung < 30 SSW mit 90 %. D Ålton und Mitarb. (1992) fanden dagegen für diese Ratio eine geringere Sensitivität (75 %) bei 16 Feten mit vorzeitigem Blasensprung < 26 SSW. Ohlsson und Mitarb. (1992) untersuchten ein Kollektiv aus Feten mit vorzeitigem Blasensprung < 30 SSW, Nierenfehlbildungen und Skelettfehlbildungen und fanden für den Thoraxumfang und den Quotienten Thoraxumfang /Abdomenumfang Werte der Sensitivität zwischen 55 – 80 %.

Maeda und Mitarb. (1993) vermaß die Lungenfläche in der Vierkammerblickebene bei einem gemischten Kollektiv von 21 Feten (nicht immunologischer Hydrops fetalis, Nierenfehlbildungen, Zwerchfellhernie, vorzeitiger Blasensprung < 30 SSW), und gaben die Sensitivität dieses Parameters in der Diagnose einer Lungenhypoplasie mit 75 % an. Roberts und Mitarb. (1990) untersuchten die Lungenlänge bei 20 Feten mit einem vorzeitigem Blasensprung < 30 SSW und fanden eine Sensitivität von 90 %. Der Lungendurchmesser in der Vierkammerblickebene wurde von Bahlmann und Mitarb. (1999) bei 19 Feten mit Zwerchfellhernie gemessen und es wurde eine 100 %ige Sensitivität in der Vorhersage einer Lungenhypoplasie gefunden. Merz und Mitarb. (1999) beschreiben dieselbe Wertigkeit des Lungendurchmessers an einem

Mischkollektiv von 32 Feten (Skelettfehlbildungen, Nierenagenesie, Zwerchfellhernie, Hydrothorax). Auch Castillo und Mitarb. (1987) fand bei 9 Feten mit einem Hydrothorax eine Sensitivität von 100 % für den Lungendurchmesser.

Hasegawa und Mitarb. (1990) untersuchten den Quotienten Lungenfläche/Thoraxfläche bei 8 Feten mit Zwerchfellhernie und fanden eine Sensitivität von 100 %. Quotienten wurden auch von Vintzileos und Mitarb. (1989) und Yoshimura und Mitarb. (1996) gebildet. Vintzileos und Mitarb. (1989) konnten bei 13 Feten (Nierenfehlbildungen, vorzeitiger Blasensprung < 30 SSW) eine Sensitivität für einen Quotienten aus Thoraxfläche und Herzfläche finden. Yoshimura und Mitarb. (1996) untersuchten unter anderem denselben Quotienten, fanden jedoch bei 21 Feten eines Mischkollektivs (Nierenfehlbildungen, Skelettfehlbildungen, vorzeitiger Blasensprung < 26 SSW) die höchste Wertigkeit für die Lungenfläche in der Vierkammerblickebene (80 %).

Im krassen Gegensatz zu diesen Studien steht die vorliegende Arbeit mit einer Sensitivität von 12 – 57 %. Mögliche Ursachen können im Studiendesign liegen. So wiesen nur die Studien von Vintzileos und Mitarb. (1989), Yoshimura und Mitarb. (1996); Bahlmann und Mitarb. (1999); Merz und Mitarb. (1999); Castillo und Mitarb. (1987) sowie die vorliegende Studie einen Vergleich der sonographischen Messungen mit den pathologisch – anatomischen Ergebnissen auf. Die Studien von Johnson und Mitarb. (1987); Nimrod und Mitarb. (1988); Fong und Mitarb. (1988); Songster und Mitarb. (1989); Roberts und Mitarb. (1989); D Álton und Mitarb. (1992); Ohlsson und Mitarb. (1992) und Maeda und Mitarb. (1993) wiesen auch klinische Verläufe auf, die wie eingangs erwähnt mit Problemen in der sicheren Diagnosestellung einer Lungenhypoplasie verbunden sind. Die Studie von Hasegawa und Mitarb. (1990) wies nur klinische Verläufe auf. Zum anderen wurden sehr heterogene Patientenkollektive untersucht. Während eine pränatal diagnostizierte Zwerchfellhernie in der Regel mit einer Lungenhypoplasie einhergeht, ist diese Wahrscheinlichkeit bei einem vorzeitigem Blasensprung > 26 SSW oder einem Hydrops fetalis deutlich geringer.

Zwei Studien haben die Wertigkeit der Lungenbiometrie bei Feten mit Zwerchfellhernie untersucht. In der Studie von Bahlmann und Mitarb. (1999) wurden 19 Feten untersucht, bei denen die Lungenbiometrie (Lungendurchmesser, Lungenfläche) zu 100 % die Hypoplasie vorhersagte. Hasegawa und Mitarb. (1990) fand dieselbe Wertigkeit für die Lungenfläche/Thoraxfläche-Ratio.

Die Anatomie der Zwerchfellhernie macht die ohnehin schon schwierige sonographische Lungenbiometrie noch schwieriger bzw. sogar vollkommen unmöglich.

Die Parameter Thoraxumfang bzw. Abdomenumfang sind bei der Zwerchfellhernie nicht verwertbar, da durch die Verlagerung der Abdominalorgane diese Werte meist unterhalb der Norm liegen. Direkte Lungenmessungen sind meist infolge der schwierigen Organabgrenzung bei Feten mit Zwerchfellhernie sehr schwierig und deshalb ungenau. Erst die Geräteentwicklung der letzten Jahre ermöglichte ein genügend großes Auflösungsvermögen der Ultraschallgeräte und damit die Möglichkeit der Abgrenzung der Lunge. Jedoch ist es auch heute im Prinzip unmöglich, die Lunge auf der betroffenen Seite der Hernie sonographisch oder sogar biometrisch beurteilen zu wollen. Eine Beurteilung des Schweregrades der Hernie ist nur durch die Bewertung der Restlungengröße der kontralateralen Seite möglich.

Insofern lassen sich die bisherigen biometrischen Studien sinnvollerweise insbesondere beim Management des vorzeitigen Blasensprunges < 24 SSW anwenden, was sich in der Anzahl der Publikationen dazu ausdrückt. In der Mehrzahl der Veröffentlichungen zur Wertigkeit der Lungenbiometrie wurden Feten mit einem vorzeitigen Blasensprung untersucht, die bekanntlich ein hohes Lungenhypoplasierisiko haben (Winn und Mitarb. 2000). Jedoch hat die Lungenbiometrie auch im Management des frühen vorzeitigen Blasensprunges in keinem Perinatalzentrum in die klinische Routine und das geburtshilfliche Management Eingang gefunden. Dies würde man aber bei einer einfach zu erlernenden, und auch einfach durchführbaren klinischen Methode erwarten.

Diese Problematik spiegelt sich auch in der Literatur wieder. So verglichen Harstadt und Mitarb. (1993) in der Literatur vorgestellte biometrische Verfahren zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie. Dazu untersuchten sie fünf Feten mit vorzeitigem Blasensprung und werteten die Messungen mit Hilfe bereits veröffentlichter Normkurven aus. Mit Hilfe der verschiedenen Normogramme konnten für die Feten keine einheitlichen Ergebnisse zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie gefunden werden. Roberts (2001) schreibt zu Recht, dass die sonographische Lungenbiometrie zwar die morphologische Kleinheit des Organs feststellen kann, damit aber keine Aussage über den Schweregrad eines eventuellen Krankheitsbildes getroffen werden kann.

Aufgrund der Ergebnisse der prospektiven Studie (Sensitivität 12 – 57 %) kann man die klinische Praxis bestätigen, dass die sonographische Lungenbiometrie keine geeignete Methode zur pränatalen Entdeckung der letalen Form der Lungenhypoplasie ist.

An dieser Stelle muß betont werden, dass die Entdeckung in einem Hochrisikokollektiv eine gute Korrekation hinsichtlich einer Lungenhypoplasie hat (ca. 50 %). Wie eingangs erwähnt haben die unterschiedlichen Krankheitsgruppen einen bedeutenden Einfluß auf die Entstehung und möglicherweise auch den Schweregrad einer Lungenhypoplasie. Die Messung der Lungengröße kann demnach hilfreich in Subgruppen sein. Aufgrund der geringen Sensitivität muß jedoch der Einsatz als eine Screeningmethode verneint werden.

Eine besondere Fehlbildungsgruppe bildet die Zwerchfellhernie, bei der die Lunge häufig hypoplastisch ist und die klinisch von großer Bedeutung ist.

Die Wertigkeit der bisher beschriebenen Parameter der Lungenbiometrie ist bei diesem Krankheitsbild auch aufgrund der Verschiebung der intrathorakalen Organe deutlich kritischer zu bewerten. So ist z.B. eine klare Abgrenzung der einzelnen Schnittebenen nicht mehr möglich.

Die Einschätzung der Lungenhypoplasie bei Feten mit Zwerchfellhernie erfolgte sowohl über indirekte Parameter als auch über direkte Messungen.

Als indirekte Parameter wurden die sogenannten Begleitfaktoren (Seite der Hernie; Leberlokalisierung; Fruchtwasser) bewertet. Direkte Messungen wurden als Verhältnis von Restlungenfläche zum Kopfumfang (Lung-to-Head-Ratio) beschrieben (Metkus und Mitarb. 1996; Lipshutz und Mitarb. 1997; Flake und Mitarb. 2000; Sbragia und Mitarb. 2000). Sowohl die indirekten als auch die direkten Parameter werden weltweit sogar zur Prognoseeinschätzung bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie verwendet.

Im nächsten Abschnitt werden diese indirekten und direkten Parameter analysiert und mit der Prognose der Kinder in einer prospektiven Studie untersucht.

7.

**Die pränatale,
sonographische
Diagnostik der
Lungenhypoplasie
bei isolierter
Zwerchfellhernie**

7.1. Einleitung

Die Zwerchfellhernie ist eine komplexe Fehlbildung, die sekundär durch die Verlagerung von Abdominalorganen in den Thorax zu einer Unterentwicklung der Lunge und einer Lungenhypoplasie führt. Die Inzidenz wird mit 1:2000 – 1:5000 Lebendgeburten angegeben (Geary und Mitarb. 1998; Nobuhare und Wilson 1996). Die Erstbeschreibung der Zwerchfellhernie erfolgte 1575 durch Ambroise Paré. Systematische Beschreibungen stammten von Bochdalek (1848), der die Herniation der Bauchorgane durch die posterolaterale Lücke im Zwerchfell in den Thorax beschrieb (Puri und Mitarb. 1997).

In 97 % der Fälle ist die Zwerchfellhernie unilateral lokalisiert, wovon wiederum die Mehrzahl linksseitig gelegen ist (75 – 90 %). Bilaterale Zwerchfellhernien sind sehr selten. Es gibt in der Literatur nur vereinzelte Fallberichte dazu (Song und Mitarb. 2001). Die Zwerchfellhernie kann durch eine der anatomischen Lücken des Zwerchfells auftreten, es kann sich aber auch um eine komplette Aplasie des Zwerchfells (1 – 2 %) handeln (Muraska und Mitarb. 1993; Song und Mitarb. 2001).

Assoziierte Fehlbildungen treten in 20 – 50 % aller Fälle auf und betreffen vor allem Herzfehler, das Zentralnervensystem sowie Chromosomenstörungen (Bollmann und Mitarb. 1995; Geary 1998; Noimar und Mitarb. 2000). Auch die Kombination mit Syndromen ist beschrieben worden (Witters und Mitarb. 2000; Schlembach und Mitarb. 2000; Danzer und Mitarb. 2001; Marino und Mitarb. 2002). Chromosomenstörungen sind bei 4 – 34 % der fetalen Zwerchfellhernien nachweisbar (Bollmann und Mitarb. 1995). Im Fall eines Vorliegens einer Aneuploidie ist ein Überleben fast ausgeschlossen. Schlembach und Mitarb. (2001) berichten über die Kombination der Zwerchfellhernie mit einer Chromosomenaberration (Deletion 15q24-26) und vermuten eine entscheidende Rolle dieser Region in der Genese und Prognosebeurteilung von Zwerchfellhernien.

Der Einfluß von Chromosomenstörungen auf das Überleben bei kongenitaler Zwerchfellhernie wird in Tabelle 17 dargestellt. Das Vorliegen einer isolierten Zwerchfellhernie verbessert die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich.

Tabelle 17: Literaturübersicht über den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Chromosomenanomalien und dem Überleben bei kongenitaler Zwerchfellhernie.

Autoren	N	Aneuploidie (%)	Gesamtüberleben (%)	Überleben bei isolierter CDH (%)
Thorpe-Beeston	36	31	25	60
Adzick	38	16	24	38
Sharland	55	4	27	28
Manni	28	11	14	30
Bollmann	33	18	18	44
Dommergues	135	10	19	30
Howe	48	34	27	50
Geary	34	15	18	40
Gesamt	407	15	22	40

Die Gesamtmortalitätsrate beträgt zwischen 30 und 80 % und ist vor allem durch die sich entwickelnde Lungenhypoplasie bedingt. Bei Vorliegen assoziierter Fehlbildungen wird die Mortalität mit 73 – 86 % angegeben, bei isolierter linksseitiger Zwerchfellhernie ohne Verlagerung der Leber in den Thorax verbessert sich diese auf 48 – 56 % (Geary 1998; Johnson und Mitarb. 2000; Lauria und Mitarb. 1995; Laudy und Mitarb. 2000).

Die Entwicklung der Lungenhypoplasie bei der Zwerchfellhernie wird oft mit einer kompensatorisch vergrößerten Nierengröße in Beziehung gebracht (Wigglesworth und Mitarb. 1981). In einer retrospektiven Auswertung der Daten von 52 verstorbenen Kindern mit Zwerchfellhernie konnten Rittler und Mitarb. (2000) keinen derartigen Zusammenhang finden.

Die pränatale Diagnose wird im Ultraschall durch die Mediastinalverschiebung mit Verlagerung des fetalen Herzens gestellt. Man findet je nach Seitenlokalisierung der Hernie unterschiedliche, teilweise zystische, teilweise echogene Strukturen neben dem Herzen. Ein weiteres häufiges Hinweiszeichen ist die Entwicklung eines Polyhydramnions infolge der gestörten Passage des Magen – Darm - Trakts.

Die überwiegende Mehrzahl der pränatal entdeckten Feten mit Zwerchfellhernie wird heute in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft diagnostiziert. Im Rahmen der Nackentransparenzmessung werden allerdings immer mehr Fehlbildungen bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft diagnostiziert. So berichteten Lam und Mitarb.

(1998) über die Diagnose einer linksseitigen Zwerchfellhernie in Verbindung mit einem hypoplastischen Rechtsherzsyndrom in der 12. SSW. Die Nackenfalte betrug 2,7 mm.

In verschiedenen Studien wurde der prognostische Einfluß verschiedener sonographischer Parameter (Seitenlokalisierung, Fruchtwassermenge, Zeitpunkt der Diagnosestellung, Leber im Thorax oder intraabdominal) auf die Überlebensrate von Feten mit isolierter Zwerchfellhernie untersucht. Die Ergebnisse wurden kontrovers diskutiert, nach übereinstimmender Meinung kommt dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, der Seitenlokalisierung der Hernie, dem Vorhandensein assoziierter Anomalien und der Lokalisation der Leber eine prognostische Bedeutung zu (Kanato und Mitarb. 2000; Bronshtein und Mitarb. 1995; Harrison und Mitarb. 1998; Skari und Mitarb. 2000).

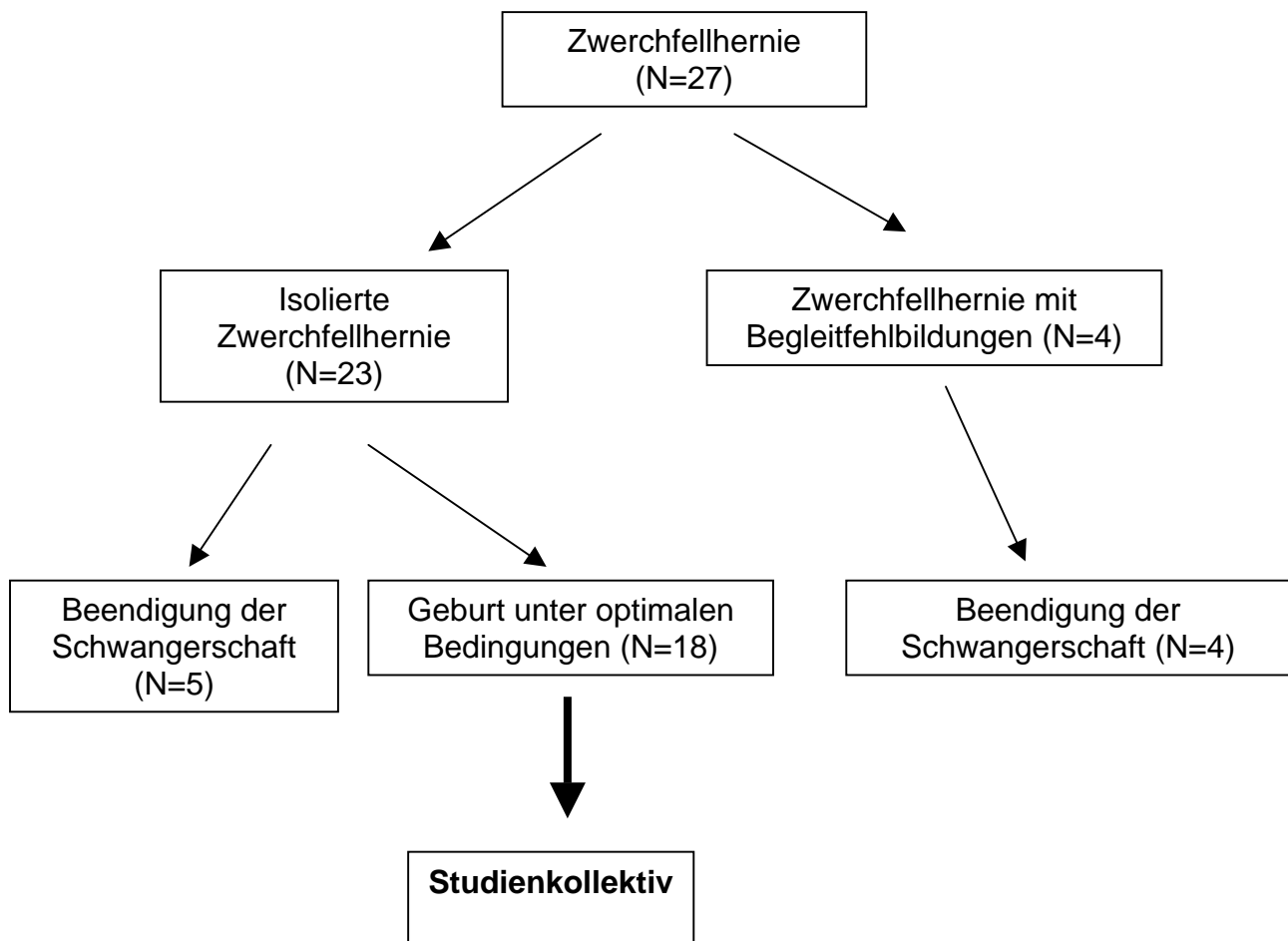
Aufgrund der hohen Mortalität dieser Fehlbildung wurde die intrauterine Chirurgie zur Korrektur und damit zur Verbesserung der Mortalitätsrate propagiert. Man unterscheidet die offene Chirurgie mit klassischer Eröffnung des fetalen Thorax von neueren Ansätzen, bei denen es durch einen iatrogenen Trachealverschluß zur Stimulation des Lungenwachstums und Zurückdrängung der Abdominalorgane kommt. Beide Methoden werden in einigen Zentren auch bei menschlichen Feten durchgeführt, jedoch steht die Methode in Deutschland nicht zur Verfügung.

In der Definition der Risikogruppen, die möglicherweise von einer intrauterinen Chirurgie profitieren, wird neben den erwähnten Prognosemarkern auch die sonographische Lungenbiometrie herangezogen (Harrison und Mitarb. 1996; Kitano und Mitarb. 2001; Walsh und Mitarb. 2000; Gibaud und Mitarb. 1996; Sbragia und Mitarb. 2000; Metkus und Mitarb. 1996).

7.2. Patienten und Methode

Die prospektive Studie wurde im Zeitraum zwischen dem 1.1.1999 bis 31.12.2001 durchgeführt. In dieser Zeit wurden in der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie der Universitätsfrauenklinik der Charité 27 Feten mit einer Zwerchfellhernie diagnostiziert.

Abbildung 12: Darstellung des Untersuchungskollektivs.



18 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie, bei denen die Schwangerschaft ausgetragen wurde und die Geburt unter optimalen Bedingungen an einem Perinatalzentrum erfolgte, wurden hinsichtlich folgender Fragestellungen prospektiv untersucht:

- Begleitfaktoren und Outcome
 - Seite der Zwerchfellhernie
 - Lokalisation der Leber
 - Fruchtwassermenge bei Diagnosestellung
 - Gestationsalter bei Diagnosestellung
 - Gestationsalter bei Entbindung

- Biometrie der Lunge und Outcome
 - Messung des a.p.-Lungendurchmessers der kontralateralen Lunge
 - Messung des seitlichen Lungendurchmessers der kontralateralen Lunge
 - LHR bei Diagnosestellung
 - Serielle Bestimmung der LHR
 - LHR und Leberlokalisierung
 - LHR und Operationsmethode

- Pränatal bestimmte Lungengröße (LHR) und postnatale Ventilationsparameter
 - pCO₂ und LHR
 - pO₂ und LHR
 - inspiratorische O₂-Konzentration und LHR
 - inspiratorischer Druck und LHR
 - Oxygenierungsindex und LHR

- Pränatal bestimmte Lungengröße (LHR) und postnatale Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie

Die Zwerchfellhernien wurden in der Sprechstunde für Pränatale Diagnostik und Therapie diagnostiziert. Die Patienten wurden zum Screeningultraschall in der 22 – 24 SSW bzw wegen sonographischer Auffälligkeiten überwiesen.

Bei der Diagnosestellung erfolgte in allen Fällen eine ausführliche Diagnostik zum Ausschluß assoziierter Anomalien einschließlich einer fetalen Echokardiographie. In allen Fällen (N=27) erfolgte eine invasive Diagnostik zum Ausschluß chromosomaler Fehlbildungen. Nach Vorliegen aller Befunde erfolgte eine detaillierte Beratung der Eltern über die verschiedenen Vorgehen des Managements in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter.

Die Messungen der LHR, die nur bei den Feten mit isolierter Zwerchfellhernie erfolgten, wurden jeweils nur von einem Untersucher mit einem Ultraschallgerät HDI 5000 der Firma ATL durchgeführt. Die Messungen der LHR erfolgten bei der Diagnosestellung und bei den folgenden Kontrolluntersuchungen. Aus diesem Grund konnten bei 10 Feten serielle Bestimmungen der LHR durchgeführt werden.

Neben der LHR wurden auch die Begleitfaktoren bei jeder Untersuchung bewertet.

Die Eltern gaben vor Durchführung der Messungen ihr Einverständnis für die Untersuchungen. Die Ergebnisse hatten keinen Einfluß auf das perinatale Management, welches bei Entscheidung zum Austragen der Schwangerschaft in jedem Fall eine Maximaltherapie nach den derzeit gültigen Standards und Empfehlungen einschloß.

Eine statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels des Software - Programms Jump bzw. SPSS für Windows. Es wurde der Chi²-Test für die Signifikanzprüfung angewendet. Für die Validitätsprüfung wurde die Berechnung mittels der Vierfeldertafel angewendet. Mit Hilfe der Vierfeldertafel wurden die Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert und die diagnostische Effizienz ermittelt.

7.2.1. Kenndaten des Untersuchungskollektiv

Das Untersuchungskollektiv kann neben den klinischen Daten durch die Variablen Geburtsgewicht und Geburtslänge sowie den Kopfumfang (Bestandteil der LHR) charakterisiert werden.

7.2.1.1. Klinische Daten des Untersuchungskollektivs

In der Tabelle 18 werden die klinischen Daten des Untersuchungskollektivs (N=18) aller Feten mit Zwerchfellhernie dargestellt. Die singuläre Umbilikalarterie wurde nicht als Begleitfehlbildung bewertet.

Tabelle 18: Übersicht über die klinischen Daten des Gesamtkollektivs (N = 18)

Fall Nr.	SSW (Diagnose)	Diagnose	Begleitfehlbildungen	Outcome
1	23	CDH re	Keine	Gestorben
2	27	CDH re	SUA	Lebt
3	31	CDH re	Keine	Gestorben
4	34	CDH re	Keine	Gestorben
5	20	CDH li	Keine	Lebt
6	21	CDH li	Keine	Lebt
7	21	CDH li	Keine	Lebt
8	23	CDH li	Keine	Lebt
9	27	CDH li	Keine	Lebt
10	30	CDH li	Keine	Lebt
11	31	CDH li	Keine	Gestorben
12	33	CDH li	Keine	Gestorben
13	35	CDH li	Keine	Gestorben
14	35	CDH li	SUA	Gestorben
15	36	CDH li	Keine	Lebt
16	36	CDH li	Keine	Lebt
17	37	CDH li	Keine	Gestorben
18	38	CDH li	Keine	Lebt

7.2.1.2. Geburtsgewicht bei der Entbindung

In der folgenden Grafik sind die Geburtsgewichte der Kinder bei der Geburt dargestellt.

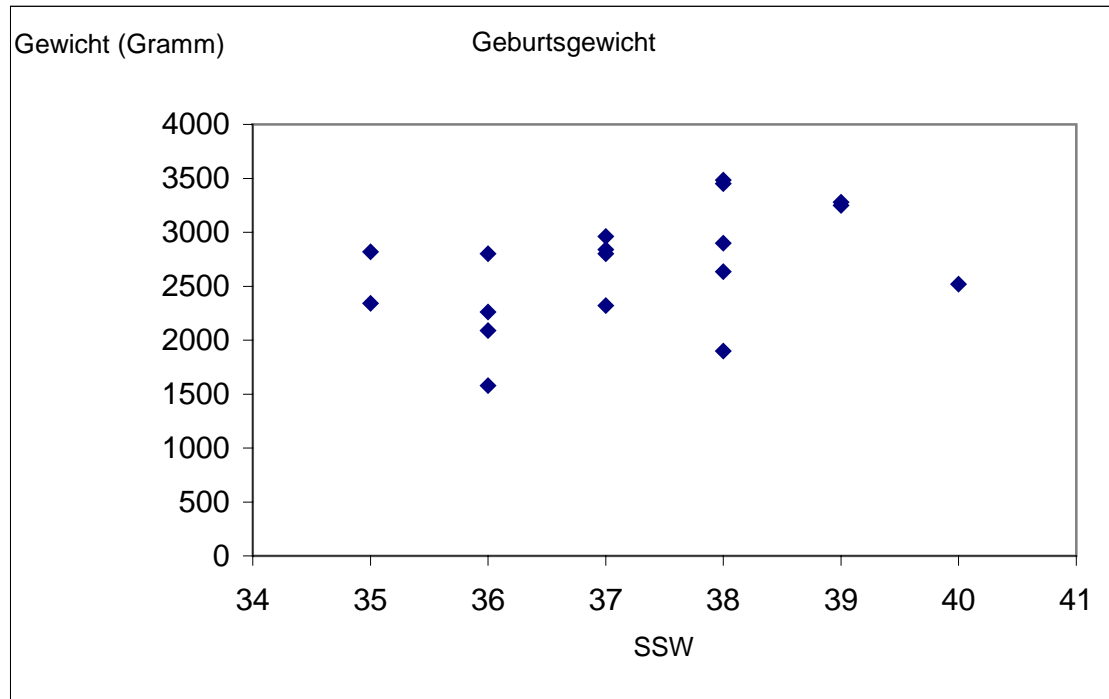


Abbildung 13: Geburtsgewicht der Kinder bei der Entbindung (N=18)

Der Median des Geburtsgewichts lag bei 2800 g (Range 1580 – 3485 g). Die Geburtsgewichte der überlebenden und gestorbenen Kinder unterschieden sich nicht signifikant (mittleres Gewicht 2566 g versus 2905 g).

Interessanterweise wiesen die überlebenden Kinder ein leichteres Geburtsgewicht als die später verstorbenen Kinder auf.

7.2.1.3. Geburtslänge bei der Entbindung

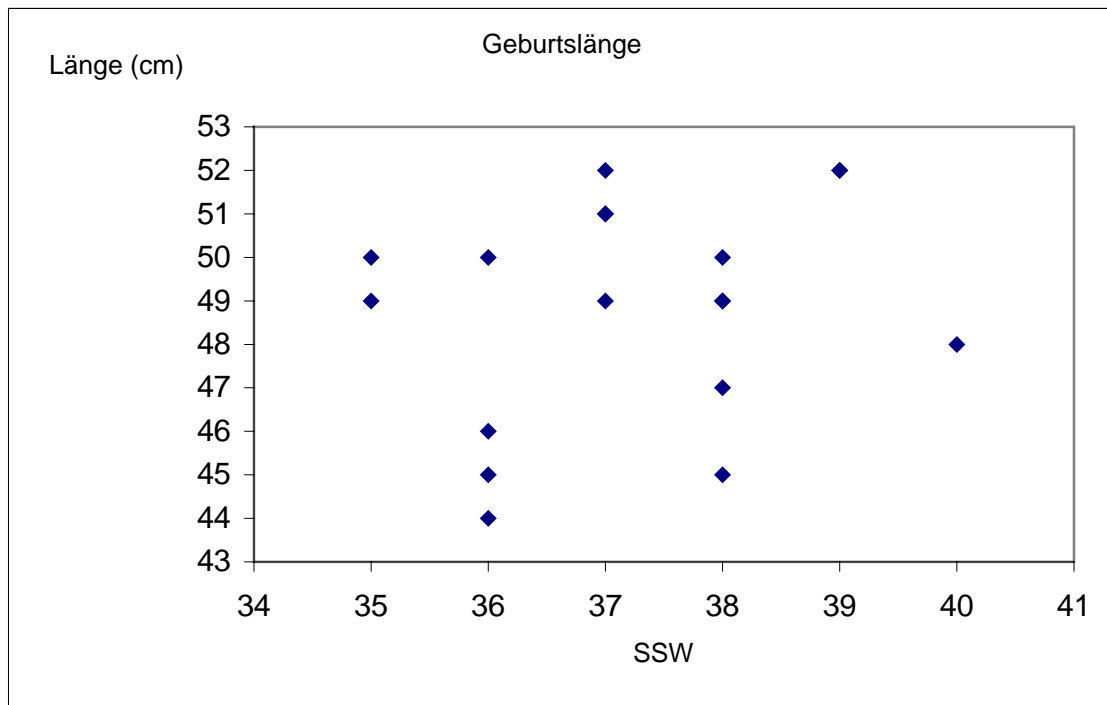


Abbildung 14: Länge der Kinder bei der Entbindung (N=18)

Die Länge der Kinder bei der Geburt wurde ausgewertet. Der Median der Geburtslänge lag bei 49 cm mit einer Range von 44 – 52 cm. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Geburtslänge der überlebenden und verstorbenen Kinder (mittlere Länge 48,66 cm versus 49,16 cm).

7.2.1.4. Bestimmung des Kopfumfangs

Wie bereits erwähnt, bestimmt man die LHR unter Nutzung des Kopfumfangs. In der folgenden Grafik werden die Werte des Kopfumfangs im Untersuchungskollektiv in Beziehung zu den Normkurven nach Hansmann dargestellt. Die Normkurven nach Hansmann stellen in der Pränatalmedizin gebräuchliche Standardkurven zur Größenbestimmung dar (Sohn und Holzgreve 2002; Merz 2001; Nicolaides 1999).

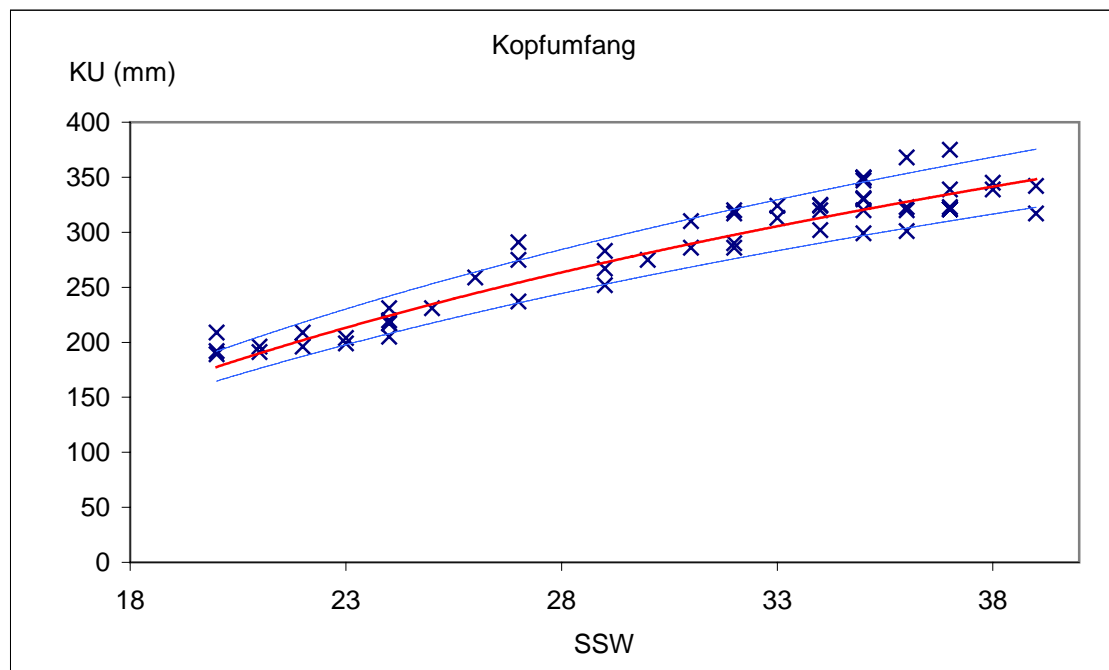


Abbildung 15: Vergleich der Werte des Kopfumfangs bei seriellen Messungen im Verlauf der Schwangerschaft (N=52) im Vergleich mit den Referenzkurven (Hansmann).

Es erfolgten insgesamt 52 Messungen bei den 18 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie. In der Grafik ist die Normalverteilung der Kopfumfänge bei allen Feten mit Zwerchfellhernie zu erkennen, die sich innerhalb der doppelten Standardabweichung befinden. Aufgrund der beschriebenen Normalverteilung der Werte konnte der Kopfumfang im Untersuchungskollektiv als Referenz zur Bestimmung der LHR verwendet werden.

7.2.2. Bestimmung der Lung-to-Head-Ratio

Die Bestimmung der LHR setzt die Restlungenfläche der kontralateralen Seite in Beziehung zum Kopfumfang. Das praktische Vorgehen ist wie folgt:

Die LHR wird in der Ebene des Vierkammerblicks bestimmt. Man misst den anterior-posterioren und den seitlichen Durchmesser der kontralateralen Restlunge, wobei die Durchmesser in einem rechten Winkel zueinander stehen sollen. Es wird der größte Durchmesser gemessen. Die beiden Lungendurchmesser werden miteinander multipliziert und anschließend durch den Kopfumfang dividiert. Den Kopfumfang erhält man im Rahmen der üblichen Biometrie des Feten durch Bestimmung des biparietalen und des fronto-occipitalen Durchmessers.

Demzufolge ergibt sich für die Berechnung der LHR folgende Formel:

$$\text{LHR} = (\text{Durchmesser 1 Lunge [mm]} \times \text{Durchmesser 2 Lunge [mm]}) / \text{Kopfumfang [mm]};$$

(Abbildung 16) (Lipshutz und Mitarb. 1997; Metkus und Mitarb. 1996; Sbragia und Mitarb. 2000).

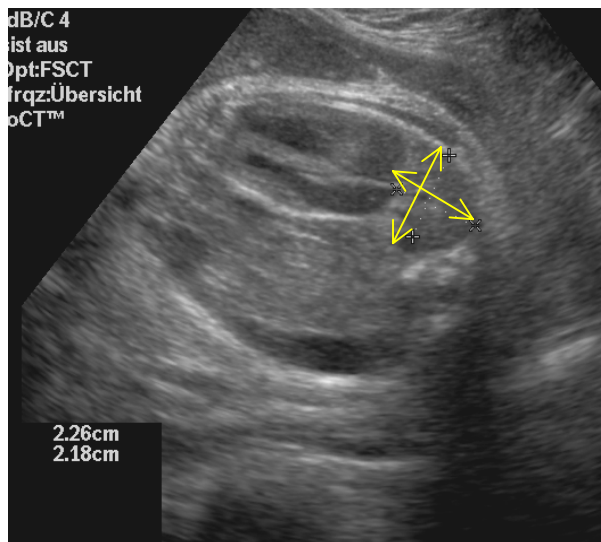


Abbildung 16: Querschnitt durch den Brustkorb bei einem Feten mit einer linksseitigen Zwerchfellhernie in der 38. SSW. Das Herz liegt komplett verdrängt in der rechten Thoraxhälfte. Auf der linken Thoraxhälfte findet man abdominale Strukturen. Hinter dem Herzen ist die verbliebene Restlunge rechts sichtbar, die jeweils anterior-posterior und seitlich vermessen wird. Die Messlinien stehen rechtwinklig zueinander.

7.2.3. Analyse der Beatmungsdaten

Von den 18 Feten, bei denen die Schwangerschaft ausgetragen wurde, haben 17 in unserer Klinik entbunden.

Es wurden die Beatmungsdaten der in der Universitätsfrauenklinik der Charité geborenen und an der Klinik für Neonatologie der Charité (Campus Mitte) betreuten Kinder analysiert. Für die verschiedenen Beatmungsparameter wurde jeweils der Mittelwert der einzelnen Werte im Zeitraum bis zur Operation bzw. bis zum Eintritt des Todes errechnet.

Die pränatal bei der Diagnosestellung und bei der letzten Untersuchung vor der Geburt ermittelte LHR wurde mit den Beatmungsdaten verglichen. Folgende Beatmungsparameter wurden ausgewertet:

- $p\text{CO}_2$
- $p\text{O}_2$
- inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2)
- Inspiratorischer Druck
- Mittlerer Atemwegsdruck (MAD)
- Oxydationsindex (OI)

Neben den Beatmungsparametern wurde auch die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie ausgewertet. Zur Beurteilung einer pulmonalen Hypertonie wurden die Echokardiographiebefunde der Kinder ausgewertet.

Als Kriterien einer pulmonalen Hypertonie galten ein Anstieg des rechtsventrikulären Drucks, eine ventrikuläre Dysproportion, eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und eine Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Die Befunde wurden jeweils in Bezug zu den einzelnen Beatmungsparametern unter Berücksichtigung der pränatal bestimmten Lungengröße gesetzt.

Als Überleben und damit Endpunkt der Studie wurde die Entlassung der Kinder aus dem Krankenhaus bewertet.

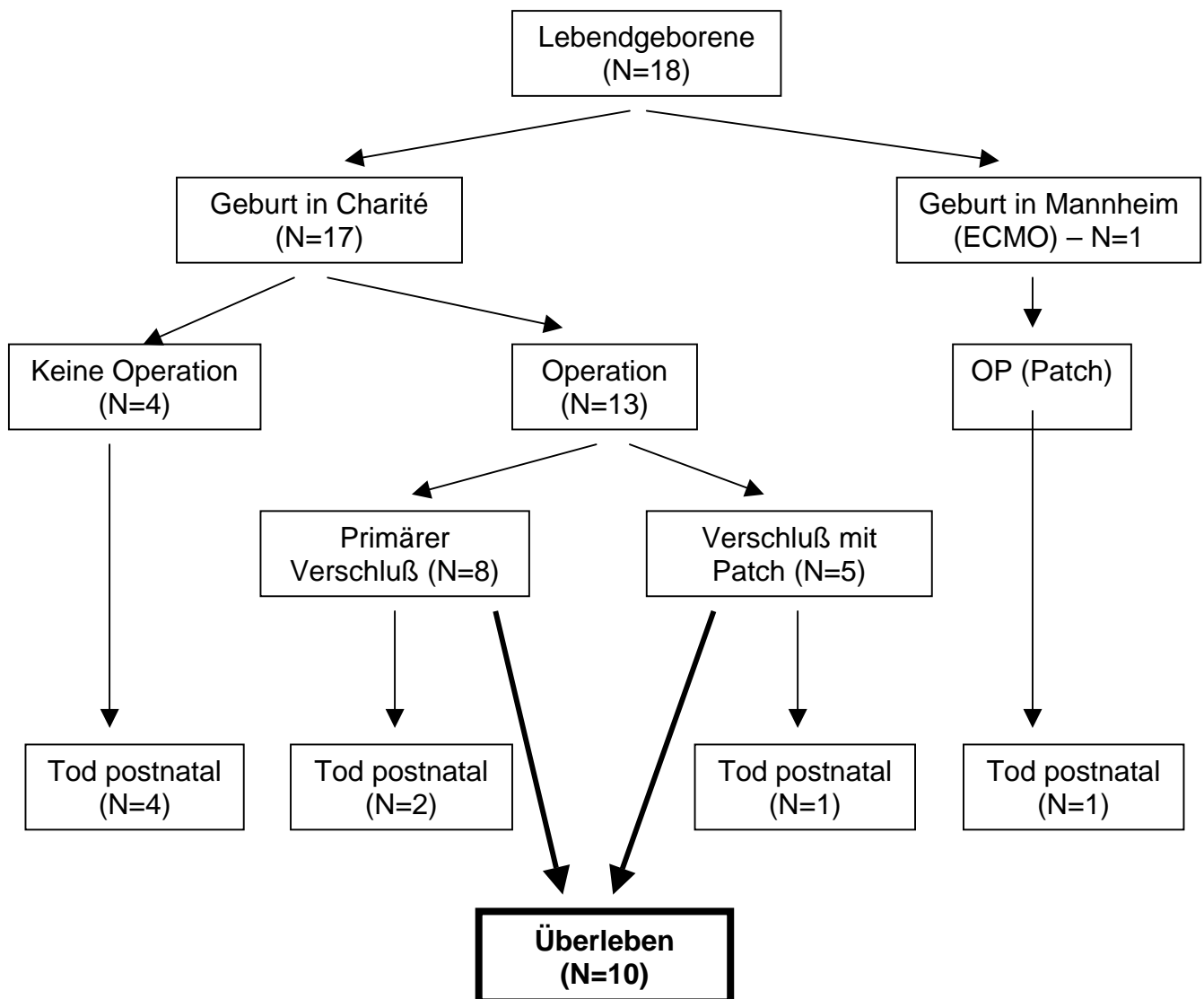
7.3. Ergebnisse

7.3.1. Outcome der Feten mit Zwerchfellhernie

Bei 18 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie wurde die Schwangerschaft ausgetragen und es kam in allen Fällen zur Geburt. 10 dieser Kinder überlebten, so dass die Überlebensrate 56 % betrug.

17 der 18 Kinder wurden in der Charité (Campus Mitte) geboren. Der postnatale Verlauf dieser Kinder wird in der folgenden Grafik dargestellt.

Abbildung 17: Darstellung des postnatalen Verlaufs der 18 geborenen Kinder.



Bei 13 Kindern konnte eine Operation durchgeführt werden. Der Mittelwert des Operationszeitpunktes lag in der 30. Lebensstunde (Range 3 – 72 h).

Die mittlere Beatmungsdauer der Kinder lag bei 15,7 Tagen (Range 0,2 – 60 Tage).

7.3.2. Begleitfaktoren und Outcome

7.3.2.1. Schwangerschaftsalter bei Diagnosestellung

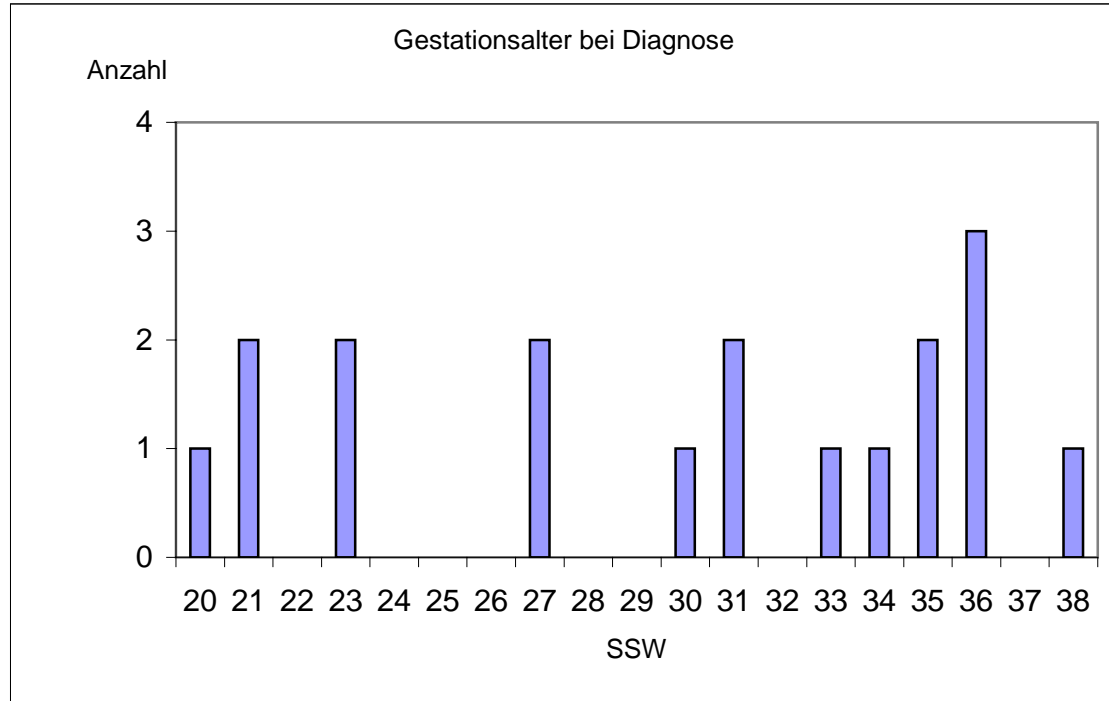


Abbildung 18: Verteilung des Schwangerschaftsalters bei der Diagnosestellung (N=18)

Die Diagnose der Feten mit isolierter Zwerchfellhernie erfolgte in allen Fällen in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft. Der Median des Gestationsalters bei der Diagnosestellung lag bei 31 SSW (Range 20 – 38 SSW). Bei 5 Feten wurde die Diagnose vor der 26 SSW gestellt. Die Mehrzahl aller Feten wurde \geq 30 SSW diagnostiziert (N=11). Die Feten, bei denen die Diagnose vor der 26 SSW erfolgte (28 %), wurden im Fehlbildungsscreening in unserer Abteilung diagnostiziert. Die im späteren Verlauf der Schwangerschaft diagnostizierten Feten wurden von auswärts mit der Verdachtsdiagnose Zwerchfellhernie oder Verdacht auf eine andere Fehlbildung überwiesen.

Anhand der vorliegenden Daten konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter bei Diagnosestellung und dem Outcome gefunden werden ($p < 0,1039$).

7.3.2.2. Schwangerschaftsalter bei der Entbindung und Geburtsmodus

Die Entbindung erfolgte in allen Fällen durch eine primäre Sectio caesarea. Auf eine Lungenreifeinduktion wurde wegen der nicht vorhandenen Frühgeburtlichkeit (> 34 SSW) verzichtet. Der Entbindungstermin wurde in allen Fällen mit den Neonatologen abgesprochen, so dass optimale Bedingungen vorlagen. In keinem Fall war ein Not - Kaiserschnitt notwendig.

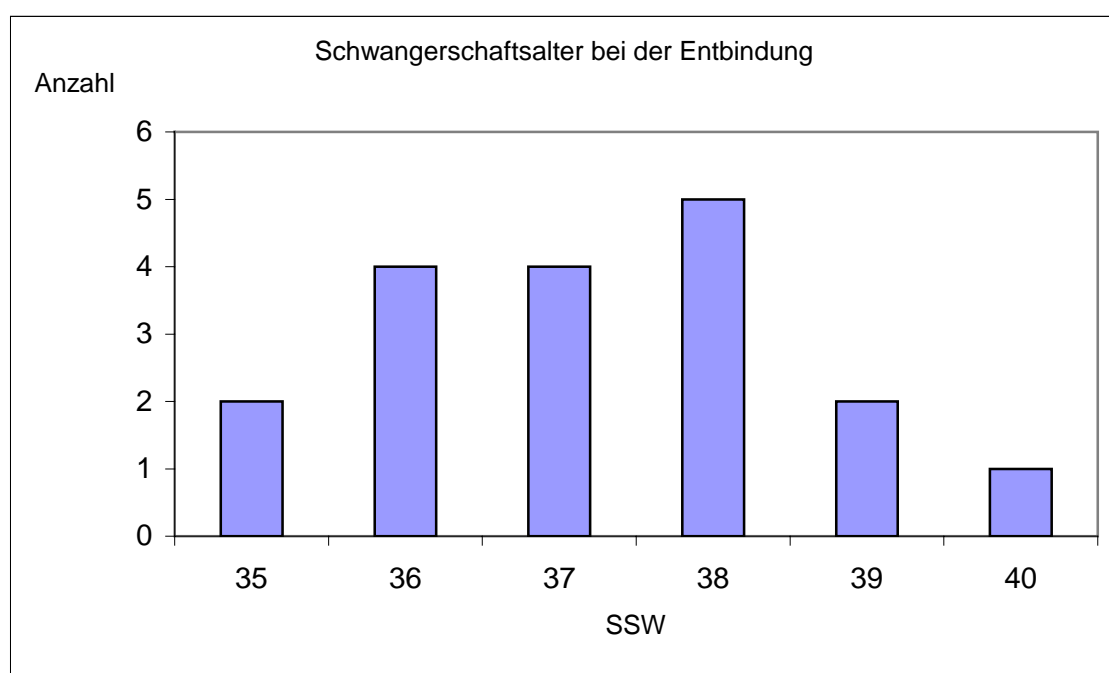


Abbildung 19: Schwangerschaftsalter bei der Entbindung im Untersuchungskollektiv ($N = 18$)

Alle Kinder wurden nach der 34 SSW geboren. Der Median des Gestationsalters bei der Geburt betrug 37 SSW (Range 35 – 40 SSW). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schwangerschaftsalter bei der Entbindung und dem Outcome gefunden werden ($p < 0,0631$).

Die pH – Werte bei der Geburt lagen mit einem Median von 7,33 (Range von 7,26 – 7,41) im Normbereich. Es bestand kein Unterschied der pH – Werte zwischen den überlebenden und gestorbenen Kindern (mittlerer pH 7,33 versus 7,32; t-Test 0,593).

7.3.2.3. Seitenlokalisierung der Hernie

Der Zusammenhang zwischen der Seitenlokalisierung der Hernie (14 x linksseitig, 4 x rechtsseitig) und dem Outcome der Kinder wurde in Abbildung 20 analysiert.

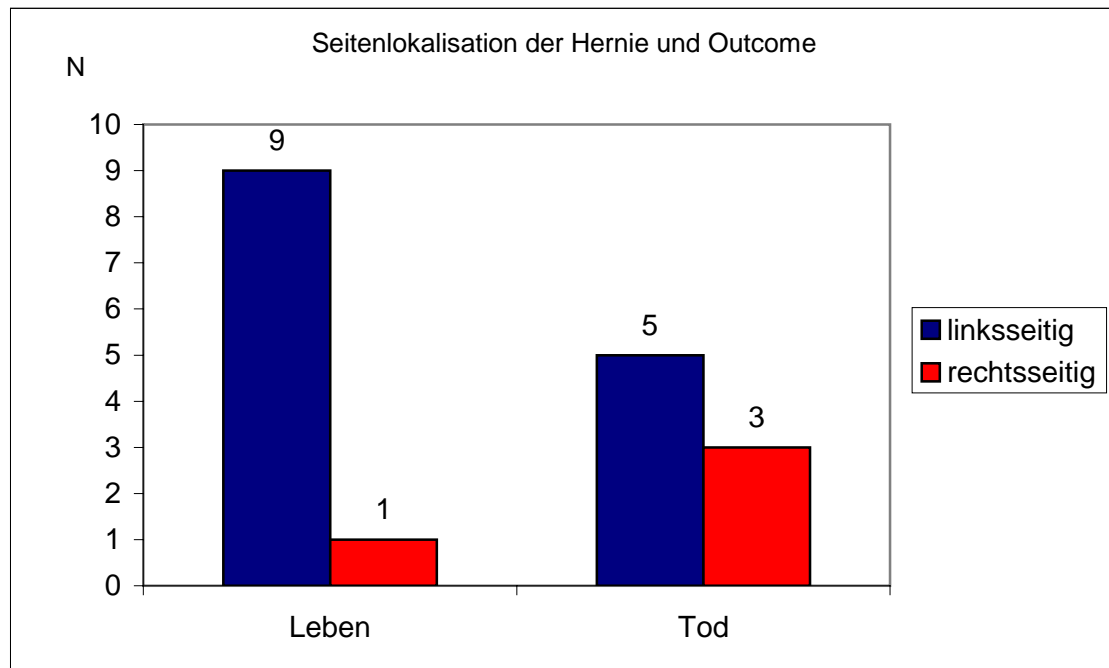


Abbildung 20: *Seitenlokalisierung der Hernie und dem Outcome (N=18).*

Der Einfluß der Seitenlokalisierung der Hernie wurde statistisch mittels des Chi²-Testes untersucht. Es konnte kein signifikanter Einfluß der Seitenlokalisierung der Hernie auf die Überlebenswahrscheinlichkeit gefunden werden ($p < 0,1591$). Die Likelihood Ratio beträgt 1,983 und zeigt eine höhere Wahrscheinlichkeit des Überlebens mit einer linksseitigen Zwerchfellhernie an.

7.3.2.4. Leberlokalisierung

Im Untersuchungskollektiv wurde die Frage der Leberlokalisierung („liver up“ / „liver down“) der 18 Feten mit Austragen der Schwangerschaft untersucht.

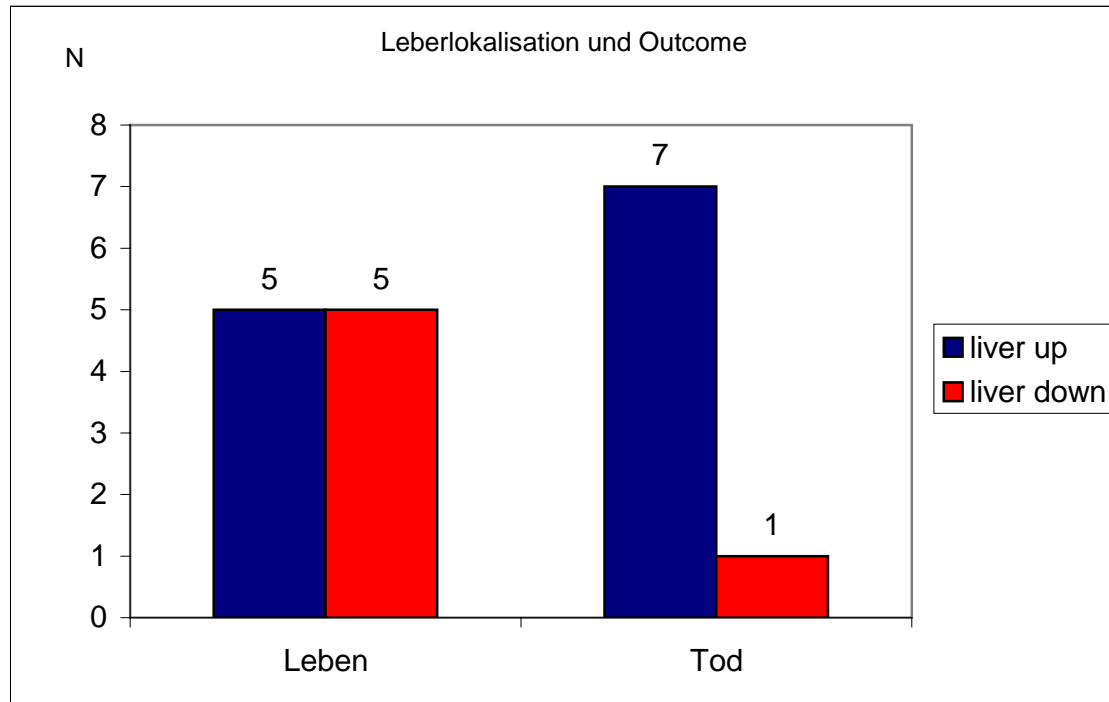


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Leberlokalisierung und Outcome (N=18)

In der vorliegenden Studie haben jeweils 5 Kinder mit „liver up“ bzw. „liver down“ überlebt. Dagegen hatten bei den verstorbenen 8 Kindern 7 eine intrathorakale Leberlokalisierung, während dies nur bei einem Kind nicht der Fall war. Es konnte jedoch kein signifikanter Einfluß der Leberlokalisierung auf das Outcome gefunden werden ($p < 0,0821$). Die Likelihood Ratio von 3,023 zeigt eine höhere Wahrscheinlichkeit des Überlebens mit Vorhandensein eines „liver down“.

7.3.2.5. Fruchtwassermenge bei Diagnosestellung

Die Fruchtwassermenge bei der Diagnosestellung wurde unter Ausmessung des größten Fruchtwassersees bestimmt. Ein Durchmesser < 8 cm galt dabei als normal, einer > 8 cm zählte als Polyhydramnion.

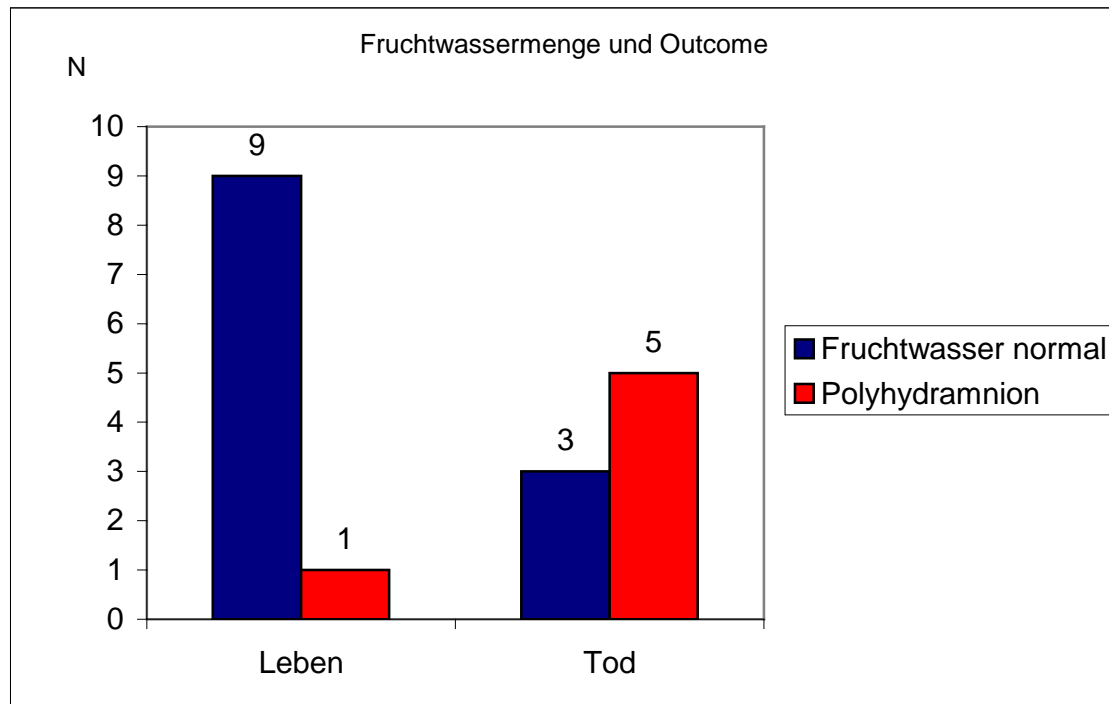


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Polyhydramnion bei Diagnosestellung und Outcome (N=18).

In der Gruppe der überlebenden Kinder hatten 9 bei Diagnosestellung eine normale Fruchtwassermenge, während bei den später verstorbenen Kindern in 5 Fällen ein Polyhydramnion initial nachweisbar war. Nach den vorliegenden Ergebnissen kommt dem Vorhandensein eines Polyhydramnions bei der Diagnosestellung ein signifikanter Einfluß zu ($p < 0,0158$). Auch die Likelihood Ratio zeigt mit 5,828 eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Versterben bei Vorhandensein eines Polyhydramnions an.

7.3.3. Biometrie der Lunge und Outcome

7.3.3.1. Anterior-posteriorer Lungendurchmesser der kontralateralen Seite

Als Lungendurchmesser wurden der a.p. – und der seitliche Lungendurchmesser der kontralateralen Seite in der Ebene des Vierkammerblicks gemessen.

Die Messwerte wurden mit den von uns aufgestellten Normkurven des anterior-posterioren Lungendurchmessers in der Vierkammerblickebene verglichen.

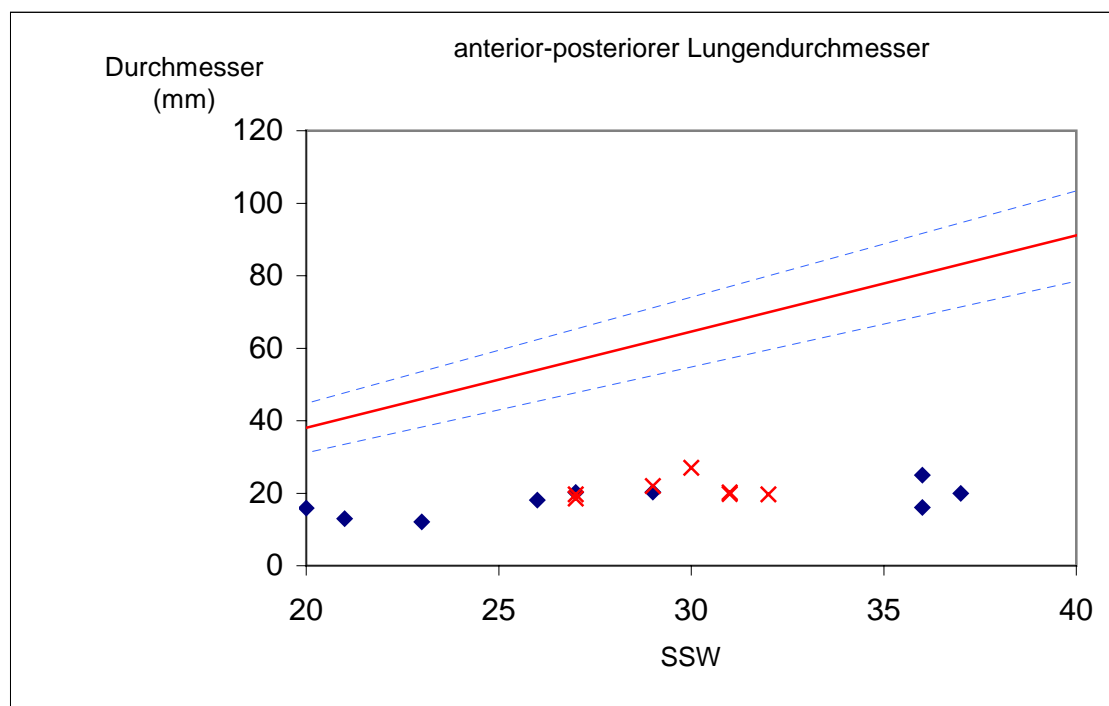


Abbildung 23: Darstellung des anterior-posterioren Durchmessers der kontralateralen Restlunge in Bezug zum Schwangerschaftsalter und zu den ermittelten Normkurven.

Abbildung 23 zeigt den a.p.- Durchmesser der kontralateralen Restlunge. Aufgrund der bestehenden Lungenhypoplasie liegen die Messwerte in allen Fällen unterhalb der Norm (< 2 SD).

Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Aussage hinsichtlich eines Überlebens (Trapeze) bzw. Versterbens (Kreuze) der Kinder ($p < 0,5436$) gefunden werden.

7.3.3.2. Seitlicher Lungendurchmesser der kontralateralen Seite

Die Messwerte des seitlichen Lungendurchmessers der kontralateralen Seite wurden ebenfalls in die Normwertkurven der sonographischen Lungenbiometrie eingetragen.

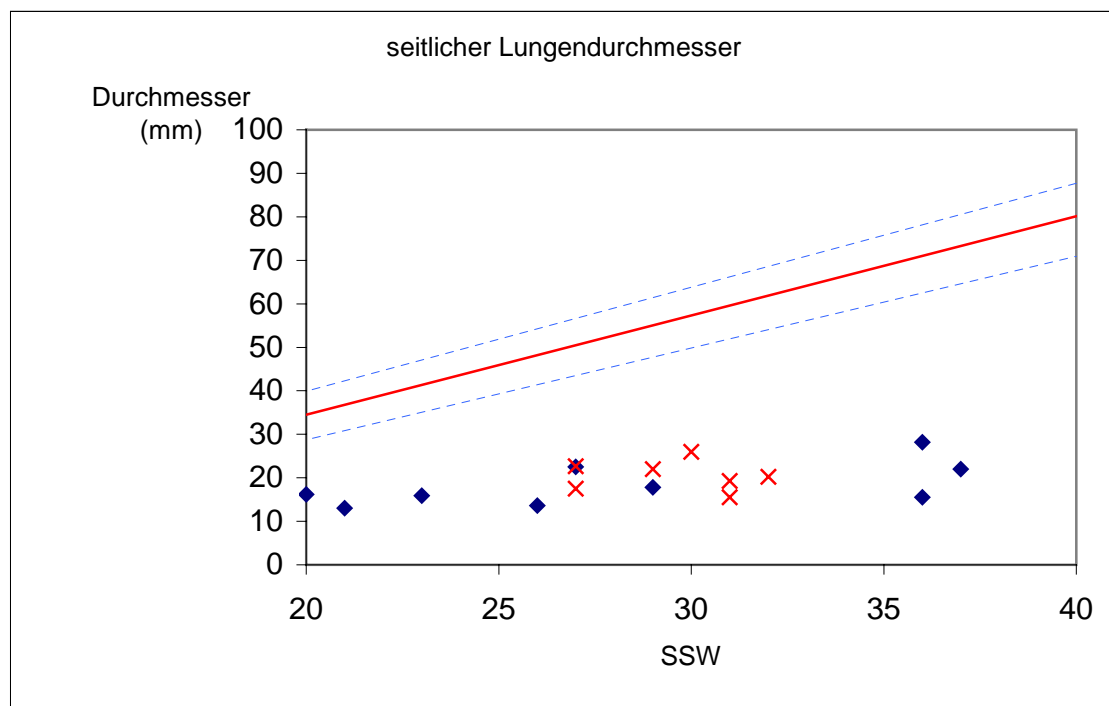


Abbildung 24: Darstellung des seitlichen Durchmessers der kontralateralen Restlunges bezogen auf das Schwangerschaftsalter und die Normkurven des seitlichen Lungendurchmessers (N=18).

In der Abbildung 24 wird der seitlich gemessene Lungendurchmesser in der Herzebene (Vierkammerblick) dargestellt. Als Ausdruck der bei einer fetalen Zwerchfellhernie bestehenden Lungenhypoplasie liegen alle Messwerte in jedem Fall unterhalb der Normkurven (< 2 SD).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Messwerte in der Aussage hinsichtlich eines Überlebens (Trapeze) oder eines Versterbens (Kreuze) nachgewiesen werden ($p < 0,9125$).

7.3.3.3. Bestimmung der Lung-to-Head-Ratio

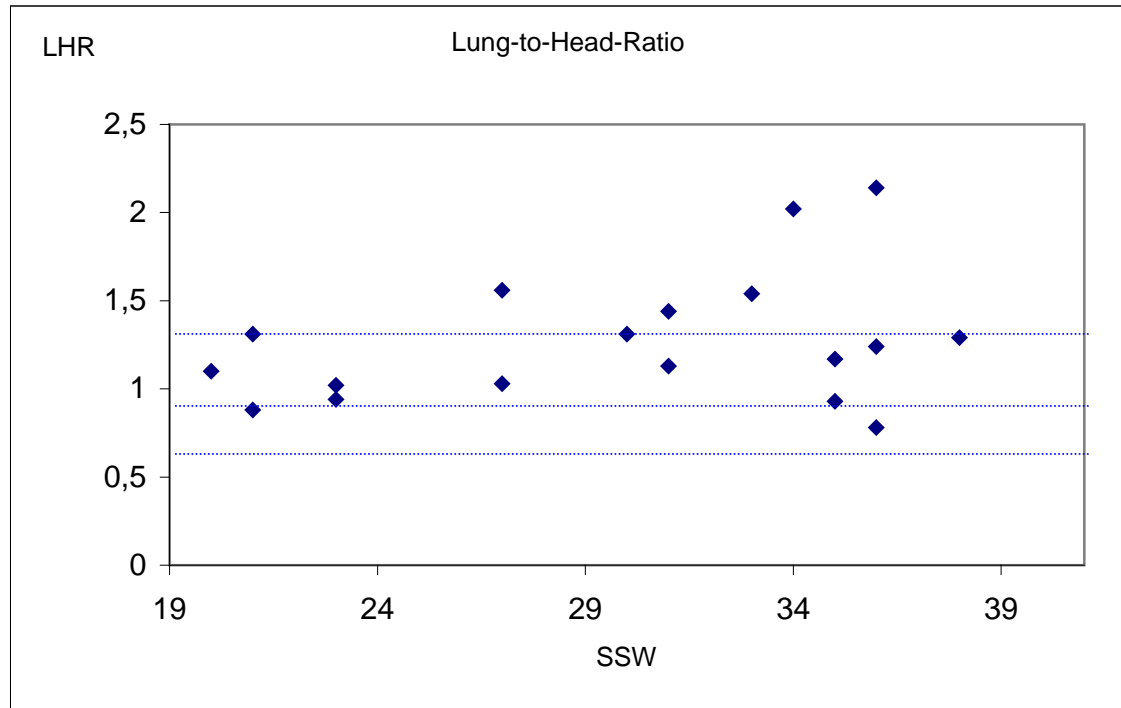


Abbildung 25: Messwerte der Lung-to-Head-Ratio unter Berücksichtigung des Schwangerschaftsalters bei der Diagnosestellung.

In der Abbildung 25 ist die Verteilung der Messwerte unter Berücksichtigung des Gestationsalters bei der Diagnosestellung dargestellt. Da dieser Parameter nur bei Feten mit Fehlbildungen (Zwerchfellhernie) bestimmt werden kann, ist die Erstellung einer Normwertkurve nicht möglich. In der Literatur wird die Prognoseeinschätzung unter Berücksichtigung der LHR durch die Festlegung von bestimmten Grenzwerten durchgeführt, die in der Abbildung dargestellt sind. Ein negatives Outcome wurde mit einer $LHR < 0,6$ bzw. $1,0$ beschrieben, während das Outcome bei einer $LHR > 1,4$ positiv war.

7.3.3.4. Lung-to-Head-Ratio und Outcome

In den folgenden Abbildungen wird der Zusammenhang zwischen der LHR bei der Diagnosestellung und dem Outcome dargestellt.

Hintergrund sind die Publikationen, nach denen eine LHR < 0,6 bzw. 1,0 in 100 % mit einem Versterben und eine LHR > 1,4 in 100 % mit einem Überleben einhergeht.

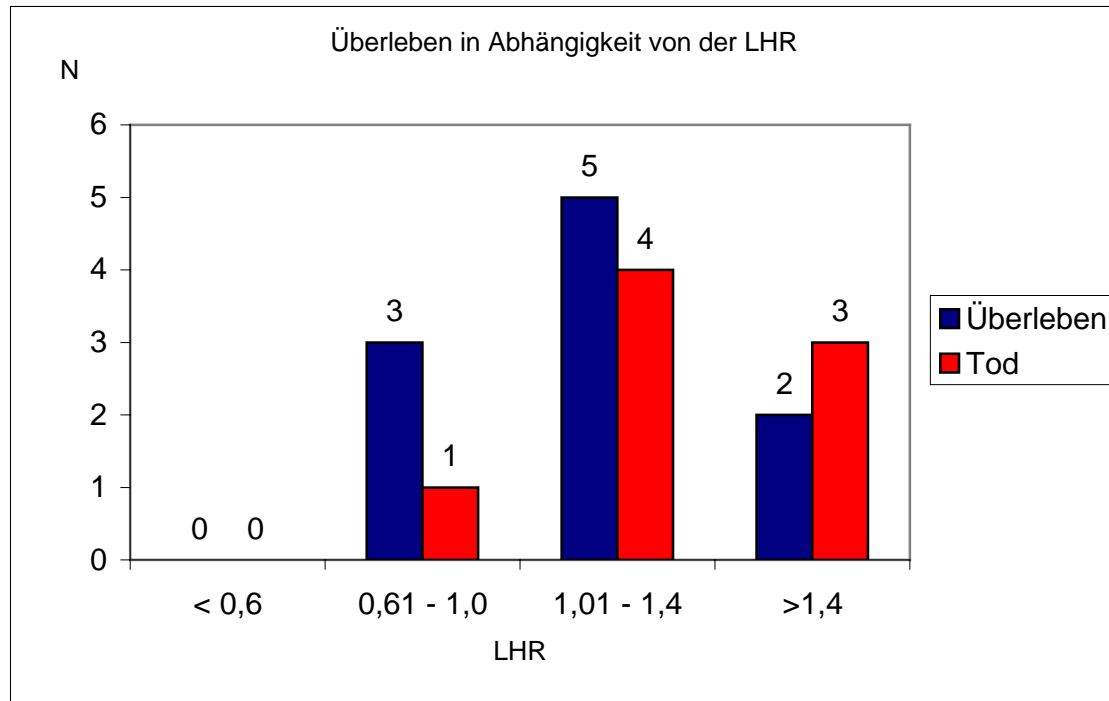


Abbildung 26: LHR bei Diagnosestellung und Outcome der Kinder.

In der Gruppe der Feten mit einer LHR <1,0 überlebten mehr Kinder (75 %) als in der Gruppe der Feten mit einer LHR >1,4 (40 %). Es konnte in keinem Fall eine LHR <0,6 festgestellt werden.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der LHR und dem Outcome gefunden werden ($p < 0,6493$).

7.3.3.5. Validität der Lung-to-Head-Ratio

Die Validität der Methode in der Vorhersage des Outcomes wurde mit Hilfe der Vierfeldertafel überprüft.

Dabei wurden folgende zwei Hypothesen als Grundlage angenommen:

- Hypothese I: Sagt eine LHR < 1 sicher ein Versterben voraus ?
- Hypothese II: Sagt eine LHR $> 1,4$ sicher ein Überleben voraus ?

Tabelle 19: Validität der LHR bezüglich der Vorhersage eines Versterbens bzw. Überlebens.

Hypothese	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Effizienz
LHR < 1	25 %	33 %	25 %	33 %	22 %
LHR $> 1,4$	40 %	40 %	40 %	40 %	22 %

PPV - Positiver Vorhersagewert; NPV - Negativer Vorhersagewert

Die Daten zeigen eine geringe Sensitivität der LHR bezüglich der Vorhersage eines Versterbens bei einer LHR < 1 bzw. für ein Überleben bei einer LHR $> 1,4$. Mit einer Effizienz von 22 % ist der Test auch nur von geringer Wertigkeit für eine praktische Anwendung.

7.3.3.6. Lung-to-Head-Ratio bei Diagnose < 26 SSW

Die bisher in der Literatur publizierten Daten der LHR beziehen sich auf ein Untersuchungskollektiv < 26 SSW, so dass die von uns erhobenen Daten für diese Gruppe gesondert ausgewertet wurden.

Es konnten bei 5 Feten Messungen der LHR vor der 26 SSW vorgenommen werden.

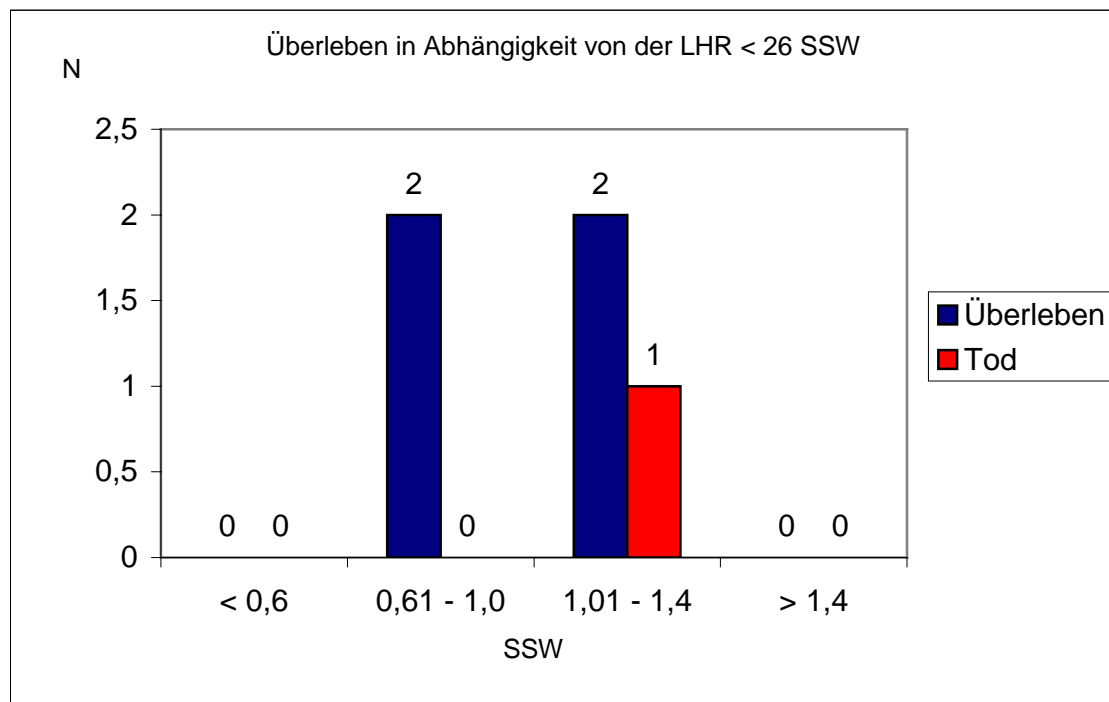


Abbildung 27: Überblick über die Messdaten der LHR bei Feten < 26 SSW und das Outcome (N=5)

Bei Diagnosestellung vor der 26 SSW konnte in keinem Fall eine LHR > 1,4 gefunden werden. In 2 Fällen war die LHR < 1, wobei beide Kinder überlebten (100 %). 3 Feten wiesen eine LHR zwischen 1,0 und 1,4 auf, von denen 2/3 (66 %) überlebten. Aufgrund der geringen Anzahl wurde auf eine statistische Bewertung der Daten verzichtet.

7.3.3.7. Serielle Messungen der Lung-to-Head-Ratio

In einer Gruppe von 10 Feten konnten wir anhand serieller Untersuchungen die Veränderungen der LHR im Verlauf der Schwangerschaft dokumentieren. In diese Gruppe wurden nur Feten einbezogen, bei denen mehr als 3 Untersuchungen mit Bestimmungen der LHR (Abstand > 1 Woche) erfolgte. Es wurde der Verlauf der LHR in der Schwangerschaft unter Berücksichtigung des Outcome ausgewertet.

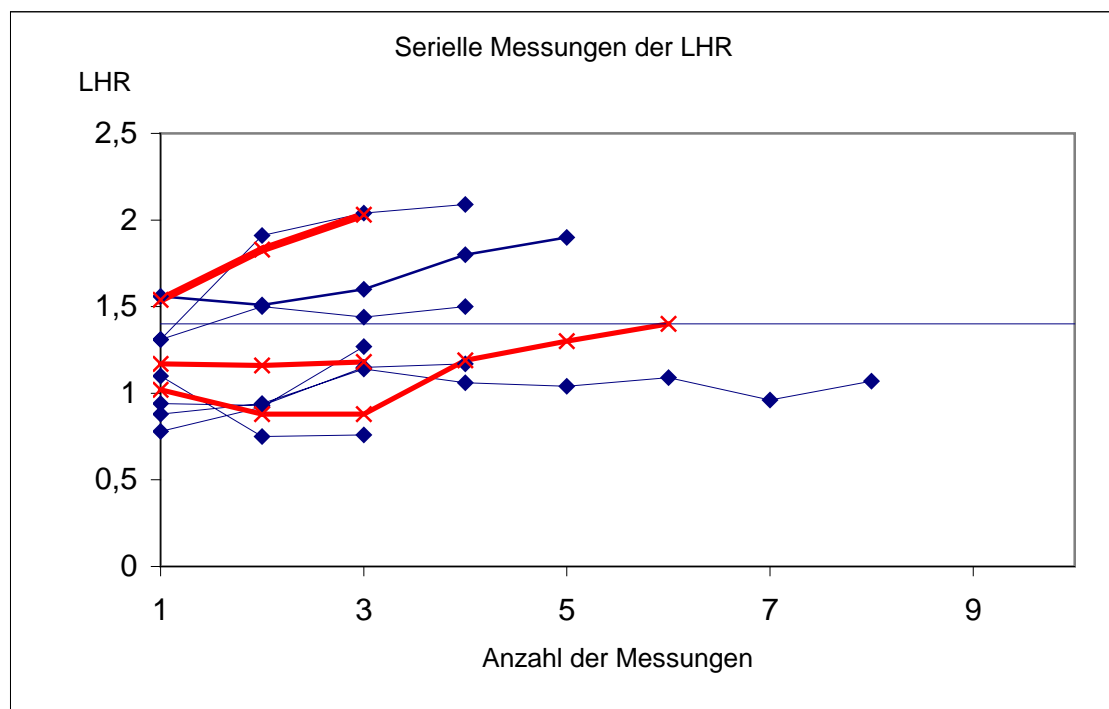


Abbildung 28: Darstellung des Verlaufs der LHR bei seriellen Messungen (mindestens 3) im Schwangerschaftsverlauf. Die blauen Linien kennzeichnen die Daten der Feten welche überlebten, während die roten Linien die der verstorbenen darstellen.

2 der 3 Feten mit einem späteren Versterben (rote Linie) zeigten eine deutliche Zunahme der Lungengröße bis auf Werte oberhalb von 1,4. Dagegen wiesen 4 der 7 Feten mit späterem Überleben (blaue Linie) kein Lungenwachstum auf.

7.3.3.8. Lung-to-Head-Ratio und Leberlokalisation

Die LHR ist ein Maß, welches das Lungenwachstum ausdrückt. Das Lungenwachstum wird entscheidend durch den Schweregrad der Verlagerung von Abdominalanteilen in den Brustkorb beeinflusst, und hier insbesondere von der Frage der Leberverlagerung.

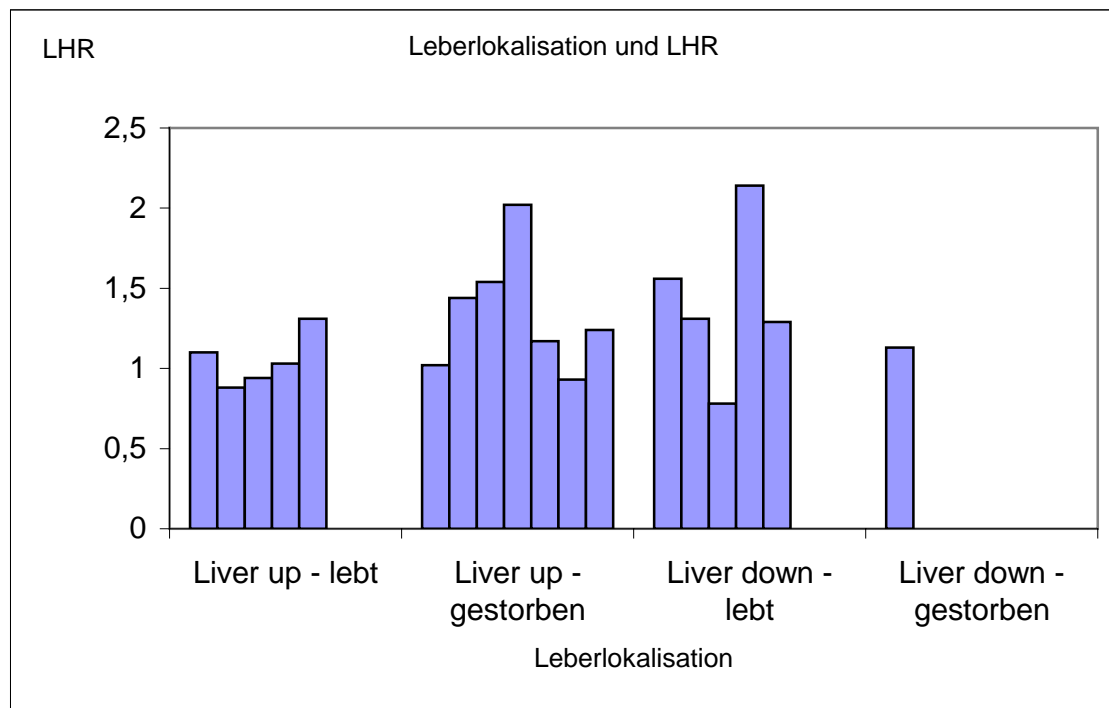


Abbildung 29: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Leberlokalisation, dem Outcome und der LHR bei Diagnosestellung (N=18). Jede Säule repräsentiert einen Fall.

In Abbildung 29 wird der Zusammenhang zwischen der LHR bei der Diagnosestellung und der Leberlokalisation dargestellt. Zwischen den einzelnen Gruppen sind keine gravierenden Unterschiede nachweisbar. Auf eine statistische Bearbeitung wurde wegen der geringen Fallzahl in den einzelnen Gruppen verzichtet.

Interessanterweise scheinen die Feten mit intrathorakaler Leberverlagerung und einer kleinen Lunge (LHR klein) eher zu überleben, als die Feten mit großer LHR und intrathorakaler Leberlokalisation.

7.3.4. Pränatal bestimmte Lungengröße (LHR) und postnatale Ventilationsparameter

7.3.4.1. pCO₂ und Lung-to-Head-Ratio

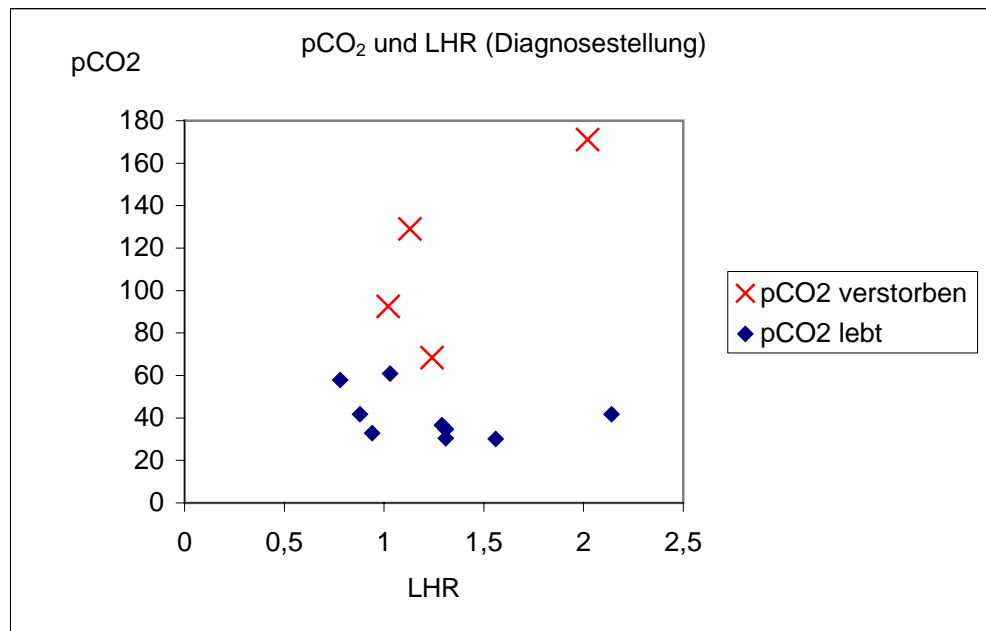


Abbildung 30: LHR bei Diagnosestellung im Vergleich mit den neonatalen Daten des pCO₂ der überlebenden (◇) bzw. der verstorbenen (x) Kinder.

Der pCO₂ ist ein Parameter der Lungenfunktion. Hohe pCO₂ – Werte sind mit einer schlechten prognostischen Aussage (Kreuze repräsentieren die verstorbenen Kinder) verbunden. Man würde erwarten, dass eine morphologisch gut entwickelte Lunge (LHR groß) mit niedrigen pCO₂ – Werten einhergehen würde und entsprechend umgekehrt. Die vorliegenden Ergebnisse können diesen erwarteten Zusammenhang jedoch nicht bestätigen ($p=0,39$). Die vorliegenden pCO₂ – Werte repräsentieren jedoch die Schwere des Krankheitsbildes. Man kann dies daran erkennen, dass die Kinder mit den hohen pCO₂-Werten alle verstorben sind.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass eine Stellungnahme zur Prognose zu zwei Zeitpunkten erfolgt. Zum einen bei der Diagnosestellung und Beratung der Eltern und zum anderen in Geburtsnähe, um dem Neonatologen eine exakte Einschätzung des Krankheitsbildes zu geben. Allerdings brachte die Analyse der LHR zu diesen Zeitpunkten keine veränderte Aussage bezüglich des postnatalen Verlaufs des pCO₂. Anhand der vorliegenden Daten kann kein Zusammenhang zwischen der pränatal bestimmten Lungengröße und dem postnatalen Verlauf des pCO₂ gefunden werden.

7.3.4.2. pO_2 und Lung-to-Head-Ratio

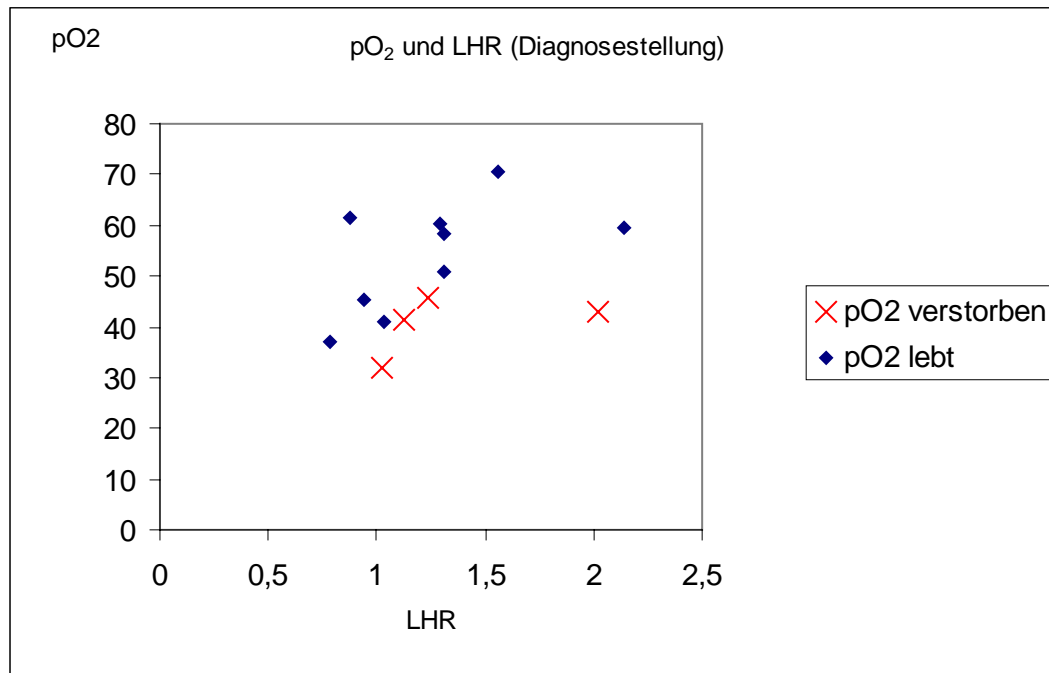


Abbildung 31: *LHR bei Diagnosestellung und postnataler Verlauf des pO_2 der überlebenden (\diamond) bzw. verstorbenen (\times) Kinder.*

Die Funktion der Lunge lässt sich durch den pO_2 als Ausdruck einer ausreichenden Oxygenierung charakterisieren. Man würde bei einer morphologisch ausreichenden Lungengröße (LHR groß) eher einen hohen pO_2 als Ausdruck einer ausreichenden Oxygenierung erwarten und entsprechend umgekehrt.

In der vorliegenden Studie wiesen die verstorbenen Kinder, wie erwartet, eher niedrige pO_2 – Werte auf. Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der pränatal bei Diagnosestellung gemessenen LHR und dem pO_2 ermittelt werden ($p=0,19$).

7.3.4.3. Inspiratorische O₂-Konzentration (FiO₂) und Lung-to-Head-Ratio

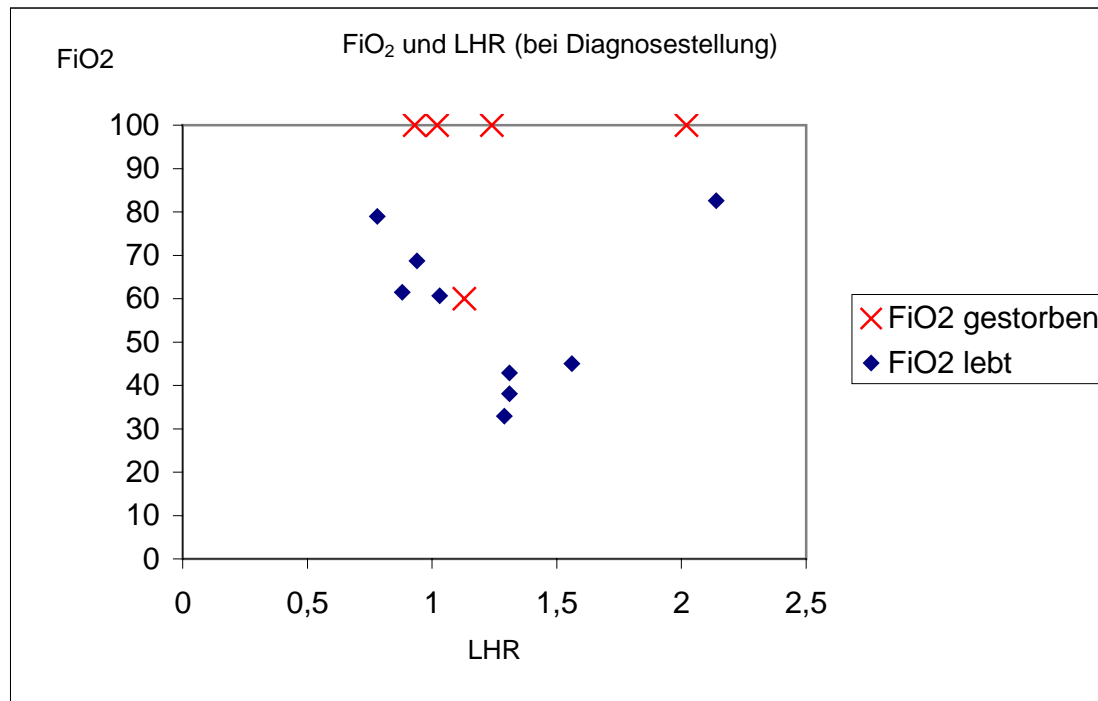


Abbildung 32: LHR bei Diagnosestellung und postnataler Verlauf der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO₂) der überlebenden (◇) bzw. verstorbenen (x) Kinder.

Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration ist ein Ventilationsparameter, der eng mit der Lungenfunktion und -größe zusammenhängt. Bei sehr hypoplastischen Lungen muß man eine sehr hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration wählen (oft gemeinsam mit dem inspiratorischen Druck), um eine Oxygenierung des Blutes zu erzielen.

In unserem Untersuchungskollektiv sind die Kinder, die im Verlauf der Beatmung ständig eine hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration aufwiesen (100 %) , verstorben, womit sich die Aussagekraft dieses Parameters zeigt. Bei diesen Kindern konnte die FiO₂ auch nicht reduziert werden.

Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der pränatal bei Diagnosestellung bestimmten LHR und dem postnatalen Verlauf der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration nachgewiesen werden (p=0,72).

7.3.4.4. Inspiratorischer Druck und Lung-to-Head-Ratio

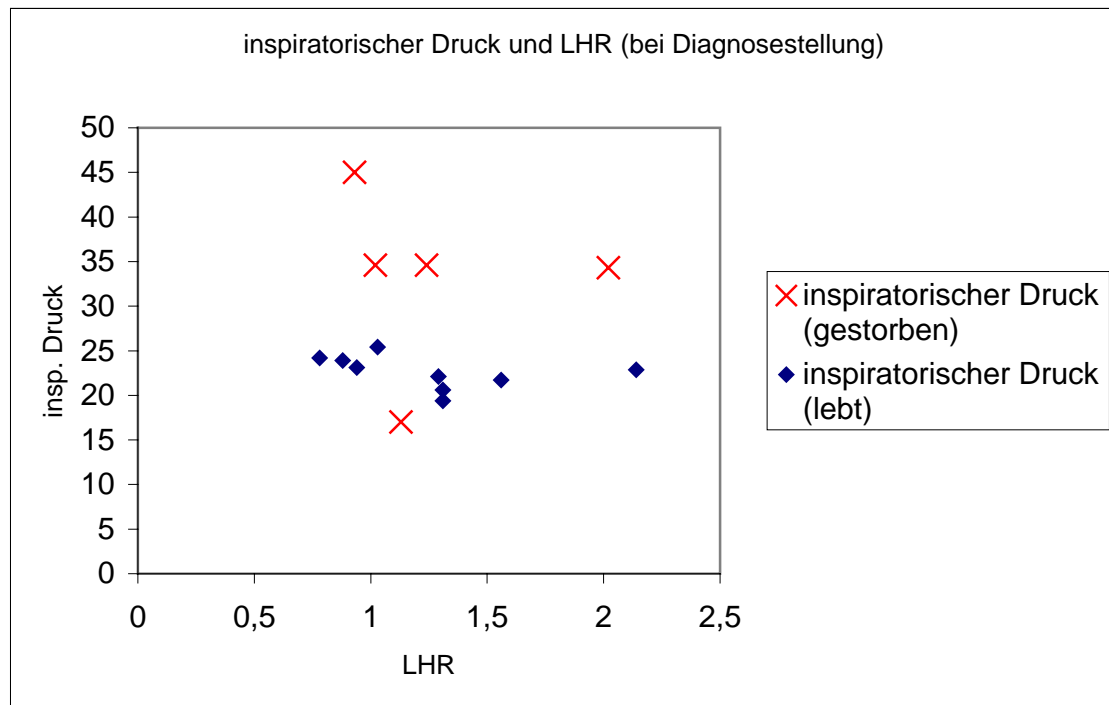


Abbildung 33: LHR bei Diagnosestellung und postnataler Verlauf des inspiratorischen Druck der überlebenden (♦) bzw. verstorbenen (x) Kinder.

Der inspiratorische Druck hängt eng mit der Lungengröße zusammen. Bei einer normalen Lungengröße würde man den inspiratorischen Druck niedrig erwarten, während er bei einer hypoplastischen Lunge hoch gewählt werden muß, um eine Ventilation der Lungen zu erzielen.

In unserem Untersuchungskollektiv sind die Kinder, die einen hohen inspiratorischen Druck benötigten, gestorben, während diejenigen, bei denen der Druck schnell reduziert werden konnte, überlebten.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der pränatal bei Diagnosestellung bestimmten Lungengröße (LHR) und dem postnatalen Verlauf des inspiratorischen Drucks gefunden werden ($p=0,80$).

7.3.4.5. Oxydationsindex und Lung-to-Head-Ratio

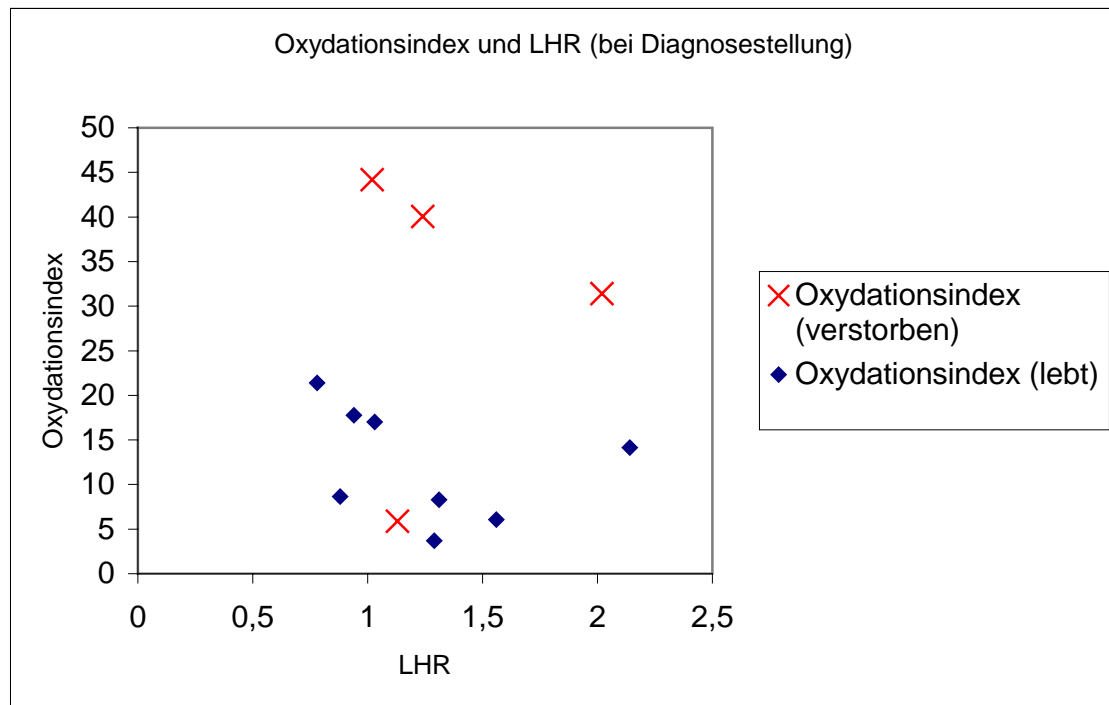


Abbildung 34: *LHR bei Diagnosestellung und postnataler Verlauf des Oxydationsindex der überlebenden (♦) bzw. verstorbenen (x) Kinder.*

Der Oxydationsindex (OI) ist ein Parameter, der sich aus folgender Formel errechnen lässt:

$$\text{Oxydationsindex} = (\text{MAD} \times \text{FiO}_2/\text{pO}_2)$$

(MAD – mittlerer Atemwegsdruck)

Dieser Parameter wird zur Einschätzung der Schwere des Krankheitsbildes in der Neonatologie zur Indikationsstellung zur Beatmung mittels extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) herangezogen.

Als Kriterium für eine ECMO – Behandlung wird ein Oxydationsindex > 40 genannt (Kossel und Mitarb. 2000; Bolu und Mitarb. 1996).

Die vorliegende Studie konnte bei zwei Kindern einen OI > 40 finden, die auch verstorben sind. Bei zwei weiteren Kindern war der OI < 40, wobei die Kinder ebenfalls verstarben. Anhand der vorliegenden Daten konnte kein Zusammenhang zwischen der pränatal bei Diagnosestellung ermittelten Lungengröße (LHR) und dem neonatalen Verlauf des Oxydationsindex gefunden werden.

7.3.5. Pränatal bestimmte Lungengröße (LHR) und pulmonale Hypertonie

7.3.5.1. Pulmonale Hypertonie, pCO₂ und LHR

Es konnten die Echokardiographiebefunde von 14 Kindern ausgewertet werden. Bei 9 Kindern war eine pulmonale Hypertonie nachweisbar, von denen 5 verstarben und 4 überlebten. Bei 5 Kindern waren keine Zeichen der pulmonalen Hypertonie nachweisbar, wobei zwei von diesen zumindest transient eine solche aufwiesen.

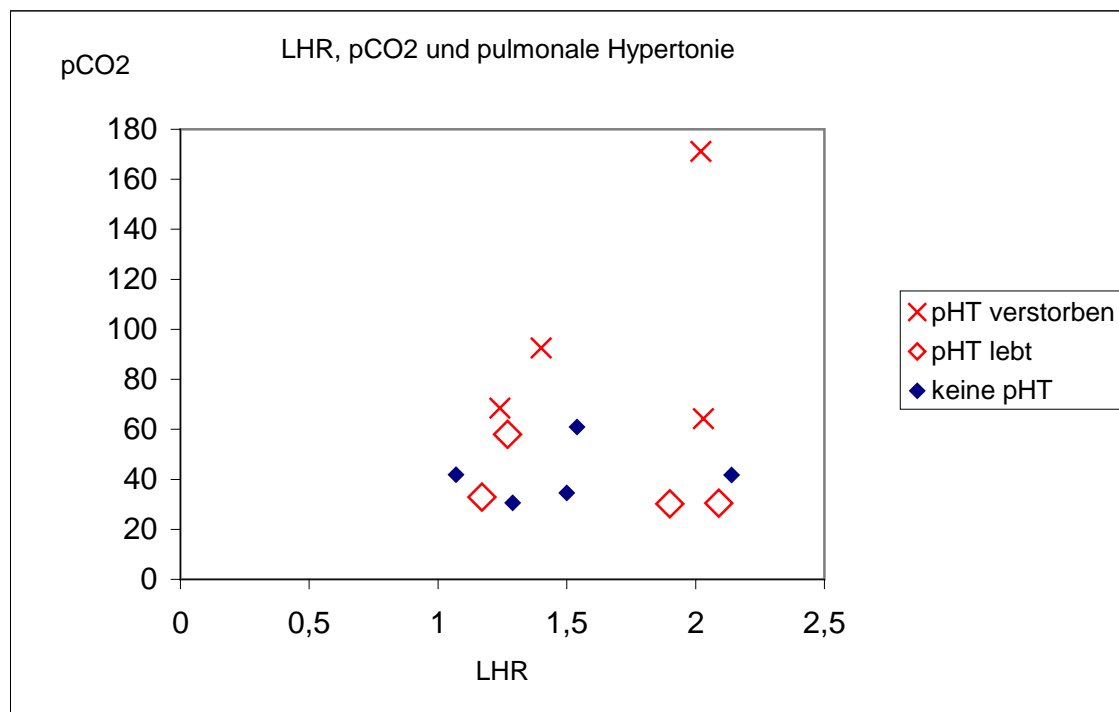


Abbildung 35: LHR bei Diagnosestellung und postnataler Verlauf der Werte des pCO₂ unter Berücksichtigung der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie.

In der Abbildung 36 kann man erkennen, dass die Kinder mit hohen pCO₂-Werten durch eine pulmonale Hypertonie gekennzeichnet sind und verstarben. Die Kinder, die trotz pulmonaler Hypertonie überlebten, wiesen deutlich niedrigere pCO₂-Werte auf, die denen gleichen die keine pulmonale Hypertonie entwickelten. Es konnte jedoch nicht mit der pränatal bestimmten Lungengröße der postnatale Verlauf vorhergesagt werden.

7.3.5.2. Pulmonale Hypertonie, pO_2 und LHR

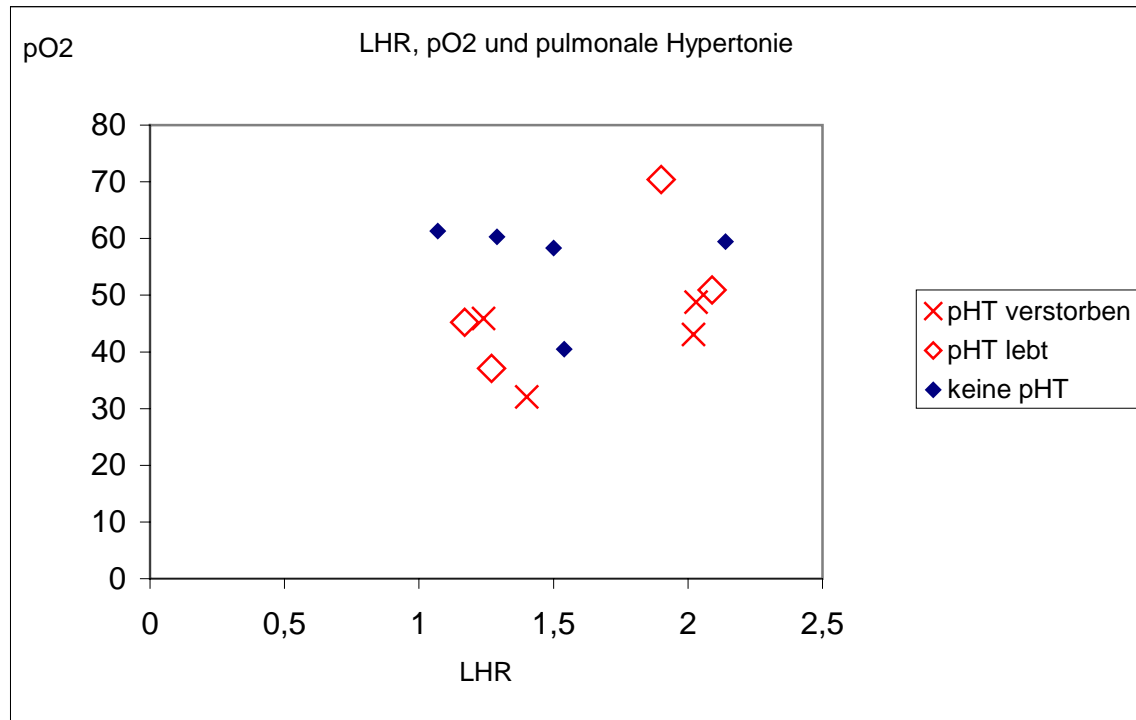


Abbildung 36: *LHR bei Diagnosestellung und postnataler Verlauf des pO_2 unter Berücksichtigung der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie.*

In der Grafik ist kein eindeutiger Trend für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie anhand des pO_2 zu erkennen. Niedrige pO_2 – Werte scheinen eher mit der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie einherzugehen. Jedoch kann die pränatal bestimmte Lungengröße den postnatalen Verlauf hinsichtlich der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie nicht vorhersagen.

7.3.5.3. Pulmonale Hypertonie, FiO₂ und LHR

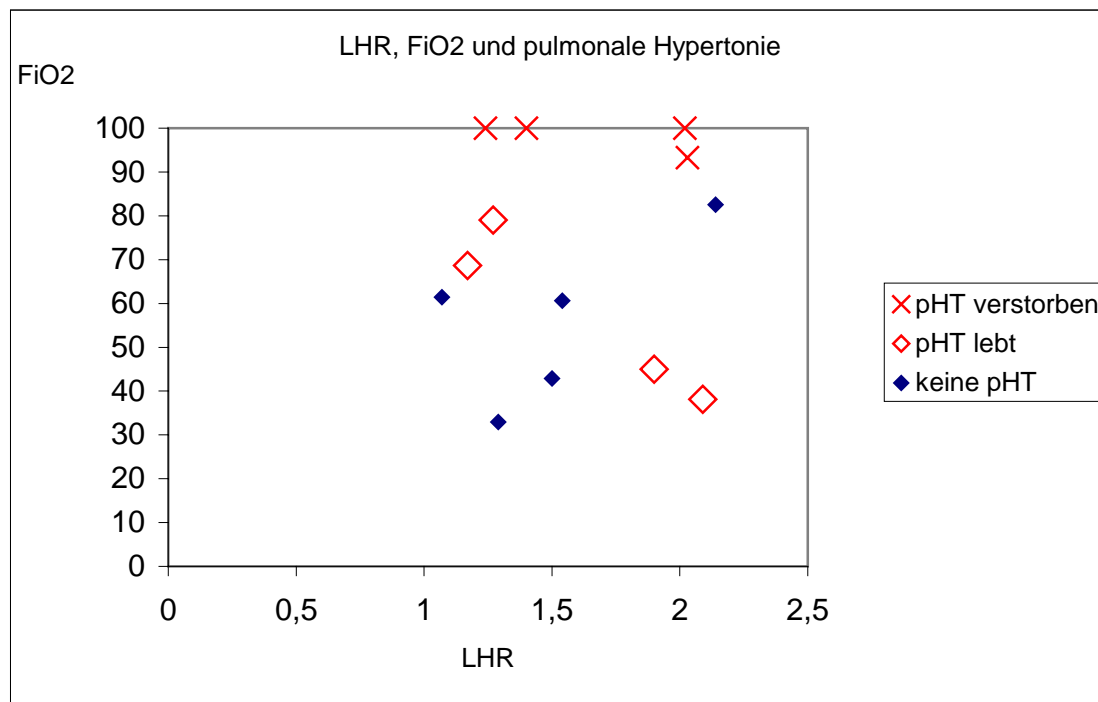


Abbildung 37: LHR bei Diagnosestellung und postnataler Verlauf des FiO₂ unter Berücksichtigung der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie.

Eine hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration, von der die Kinder nicht entwöhnt werden können, ist mit einem hohen Risiko der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie verbunden. Diese Kinder sind im Untersuchungskollektiv verstorben. Dagegen liegen die FiO₂ –Werte der Kinder mit Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie und Überleben bzw. derjenigen ohne pulmonale Hypertonie in einem gleichen, niedrigeren Bereich. Die pränatale Lungengröße kann den postnatalen Verlauf jedoch nicht vorhersagen.

7.3.5.4. Pulmonale Hypertonie, inspiratorischer Druck und LHR

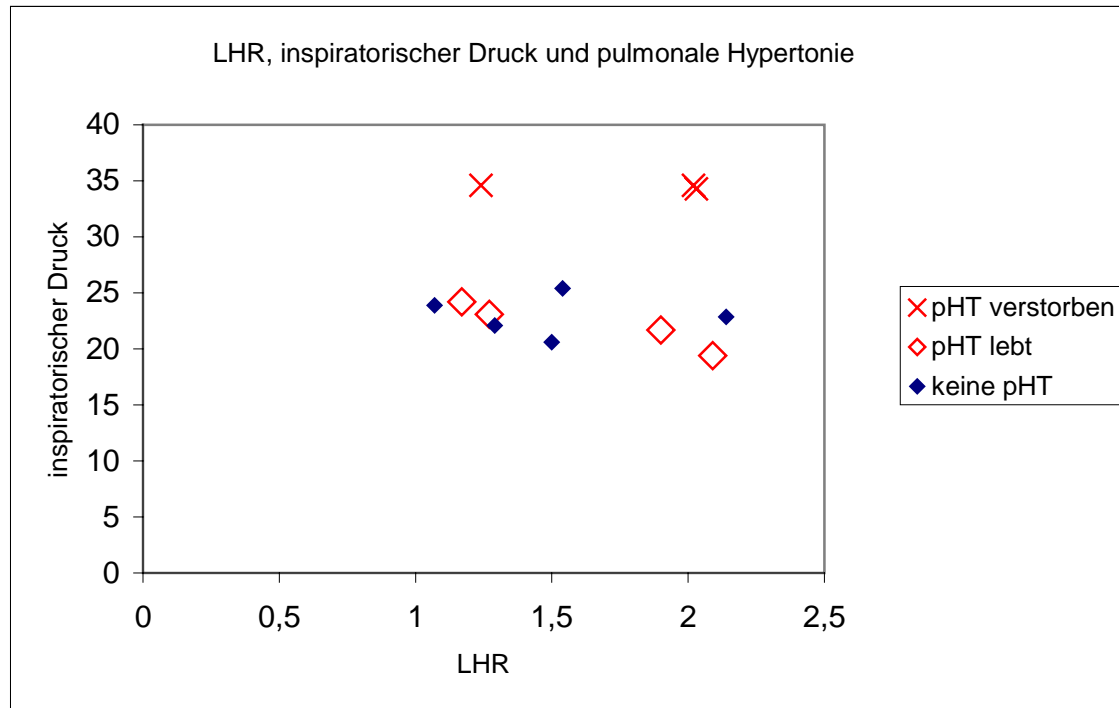


Abbildung 38: *LHR bei Diagnosestellung und postnataler Verlauf des inspiratorischen Druck unter Berücksichtigung der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie.*

Ein hoher inspiratorischer Druck stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie dar. Die Kinder, die trotz pulmonaler Hypertonie überlebten, wiesen niedrigere Werte des inspiratorischen Drucks auf. Diese Werte entsprechen denen der Kinder, die keine pulmonale Hypertonie entwickelten. Anhand der ermittelten Daten für die pränatal bestimmte Lungengröße (LHR) kann jedoch der postnatalen Verlauf nicht vorhergesagt werden.

7.3.5.5. Pulmonale Hypertonie, Oxydationsindex und LHR

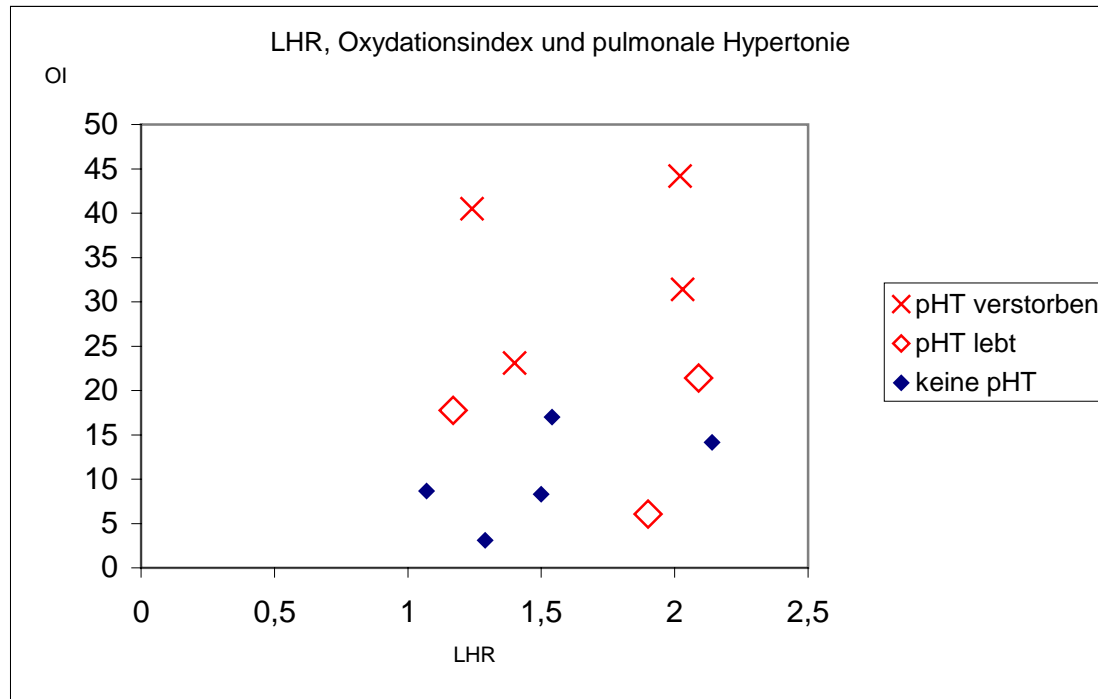


Abbildung 39: *LHR bei Diagnosestellung und postnataler Verlauf des Oxydationsindex unter Berücksichtigung der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie.*

Der Oxydationsindex stellt gegenwärtig die Hauptindikation zur ECMO dar. Ein hoher Oxydationsindex ist mit einem hohen Risiko der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie verbunden. Die Kinder, die überlebten (mit bzw. ohne pulmonale Hypertonie), wiesen deutlich niedrigere Werte für den Oxydationsindex auf.

Jedoch konnte die pränatale Lungengrößenbestimmung mittels der LHR den postnatalen Verlauf nicht vorhersagen.

7.4. Operationsmethode und Lung-to-Head-Ratio

Die Ursache einer Zwerchfellhernie kann zum einen in dem Durchtreten der Abdominalorgane durch einen bestehenden Zwerchfelldefekt aber auch einer Agenesie des Zwerchfells liegen. Pränatal besteht keine Möglichkeit, diese Ursachen zu unterscheiden, da das sonographische Erscheinungsbild bei beiden gleich ist.

In der vorliegenden Studie wurde anhand der Operationsdaten untersucht, ob die Form der Zwerchfellhernie einen Zusammenhang mit der LHR besitzt. Die Kinder mit einer Zwerchfellagenesie wurden mit einer Patcheinlage und die mit einer „einfachen“ Hernie durch einen primären Verschuß der Hernie versorgt.

Es erscheint logisch, dass bei Feten mit einer Zwerchfellagenesie die Lungenhypoplasie ausgeprägter ist als bei Feten mit einer Hernie.

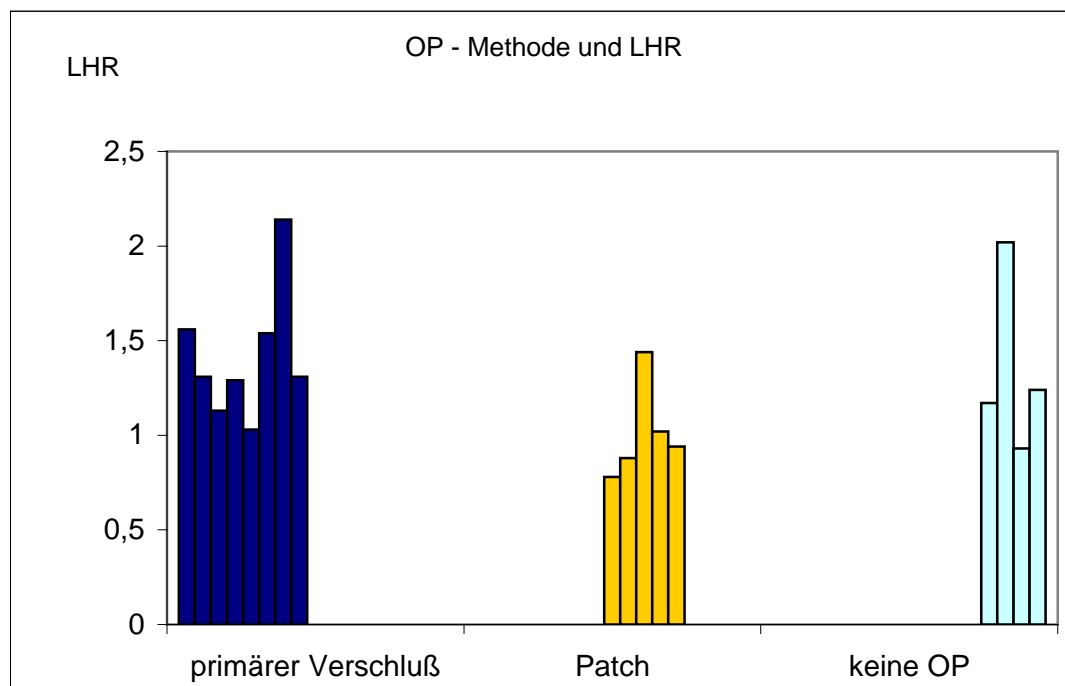


Abbildung 40: Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der verwendeten Operationsmethode und der LHR bei der Diagnosestellung (jede Säule repräsentiert einen Fall)

Die pränatal bestimmte Lungengröße unterscheidet sich nicht bei den Feten mit den unterschiedlichen Operationsmethoden. Anhand der vorliegenden Daten gibt die LHR keine Aussage über eine Größe des Defektes.

7.5. Wertung der Ergebnisse

Die vorliegende prospektive Studie über den Einsatz der Lungenbiometrie als Prognosemarker bei der isolierten kongenitalen Zwerchfellhernie gliedert sich in 3 Abschnitte.

Im **ersten Abschnitt** wurde die prognostische Aussagekraft der Begleitfaktoren (Seite der Hernie, Leberlokalisierung, Fruchtwassermenge) bei der Diagnosestellung untersucht. Es konnte nur für die Fruchtwassermenge ein signifikanter Einfluß nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass ein bei der Diagnosestellung vorliegendes Polyhydramnion mit einer signifikanten Verschlechterung der Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht.

Dagegen haben weder die Seite der Hernie bzw. die Frage der Leberlokalisierung einen signifikanten Einfluß auf das Überleben. Eine linksseitige Hernie bzw. eine intraabdominale Leberlokalisierung zeigen aber eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Überleben an.

Weder das Gestationsalter bei der Diagnosestellung noch bei der Entbindung haben einen signifikanten Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Dabei ist im vorliegenden Untersuchungskollektiv eine Diagnose zu einem frühen Gestationsalter eher mit einem Überleben verbunden, auch wenn wie gesagt keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

Im **zweiten Abschnitt** der Studie wurde die sonographische Lungenbiometrie in ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht. Dabei konnte weder für die absoluten Lungenmessungen (anterior – posteriorer Durchmesser und seitlicher Durchmesser) noch für die Lung-to-Head-Ratio ein signifikanter Einfluß hinsichtlich einer Prognoseeinschätzung nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigen die vorliegenden Daten im Trend eher eine Prognoseverschlechterung bei Zunahme der Lungengröße bei isolierter Zwerchfellhernie.

Die Validität der LHR in der Vorhersage eines Versterbens ($LHR < 1$) bzw. eines Überlebens ($LHR > 1,4$) ist gering (Sensitivität 25 % bzw. 40 %; Spezifität 33 % bzw. 40 %).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine konträre Aussage zu den Daten in der Literatur.

Der **dritte Abschnitt** untersuchte den Zusammenhang zwischen der bei der Diagnosestellung bestimmten Lung-to-Head-Ratio und verschiedenen Beatmungsparametern innerhalb der ersten Lebensstunden nach der Geburt bis zur

Operation bzw. bis zum Versterben des Kindes. Diese Beatmungsparameter zeigten typische Veränderungen infolge der Schwere des Krankheitsbildes. So wiesen die Kinder, die verstorben sind, eher hohe $p\text{CO}_2$ -Werte, niedrige $p\text{O}_2$ -Werte, einen erhöhten inspiratorischen Druck und erhöhte inspiratorische Sauerstoffkonzentrationen auf. Jedoch zeigten die pränatal bestimmten Werte der Lung-to-Head-Ratio keinen Zusammenhang zu dem postnatalen Verlauf dieser Daten. Es wurde weiterhin der Oxydationsindex errechnet, der als Indikation für eine ECMO-Therapie gilt, jedoch konnte auch für den Oxydationsindex kein Zusammenhang zwischen der pränatal bestimmten Lungengröße (LHR) und der postnatal nachgewiesenen Schwere der Erkrankung gefunden werden. Damit müssen wir anhand der vorliegenden Daten eine ebenfalls konträre Position zu den Daten in der Literatur einnehmen.

Weiterhin wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der pränatal bestimmten Lungengröße und der postnatalen Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie untersucht. Dabei konnte zwar festgestellt werden, dass eine charakteristische Form der Beatmungsparameter ($p\text{CO}_2$ hoch, FiO_2 hoch, inspiratorischer Druck hoch, Oxydationsindex hoch) mit der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie einhergehen. Jedoch ist dieser Verlauf von der pränatal bestimmten Lungengröße unbeeinflusst.

Aufgrund der vorliegenden Studie müssen wir schlussfolgern, dass die sonographische Lungenbiometrie bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie keine prognostische Aussagekraft in der Vorhersage eines postnatalen Überlebens bzw. Versterbens oder der Charakteristika der postnatalen Beatmung hat.

Die Ergebnisse unterstützen die Überlegungen, dass die kongenitale Zwerchfellhernie ein sehr komplexes Krankheitsbild ist, welches in seinem Schweregrad nicht nur durch einen Parameter (Lungengröße) eingeschätzt werden kann.

7.6. Diskussion

7.6.1. Begleitfaktoren bei Zwerchfellhernie und Outcome

Die Zwerchfellhernie wurde prognostisch bisher nur unter dem Gesichtspunkt des Vorliegens von assoziierten Fehlbildungen und Begleitfaktoren untersucht (Dommergues und Mitarb. 1996; Geary und Mitarb. 1998; Albanese und Mitarb. 1998). Als Faktoren mit einem prognostischen Einfluß werden in der Literatur die frühe Diagnosestellung vor der 24/26 SSW, die Seitenlokalisierung der Hernie, die Lokalisation der Leber und das Vorhandensein von Begleitfehlbildungen genannt.

Nach übereinstimmenden Angaben beträgt die Mortalität der isolierten Zwerchfellhernie 50 % (Geary 1998; Bollmann und Mitarb. 1995; Harrisson und Mitarb. 1996; Donelly und Mitarb. 1999; Skari und Mitarb. 2000; Gibeaud und Mitarb. 1996). Auch die vorliegende Studie liegt mit einer Sterblichkeitsrate von 44 % in diesem Bereich.

Bezüglich der prognostischen Aussagekraft gibt es in der Literatur jedoch sehr differente Aussagen. So weisen verschiedene Arbeitsgruppen der frühzeitigen Diagnose < 26 SSW (Albanese und Mitarb. 1998; Pfleghaar und Mitarb. 1995; Hajdu und Mitarb. 1997; Dommergues und Mitarb. 1996), der intrathorakalen Leberlokalisierung (Pfleghaar und Mitarb. 1995; Albanese und Mitarb. 1998), der intrathorakalen Magenlokalisierung (Dommergues und Mitarb. 1996; Hajdu und Mitarb. 1997; Bahlmann und Mitarb. 1999), einer rechtsseitigen Hernie (Pfleghaar und Mitarb. 1995) und dem Auftreten eines Polyhydramnions bei Diagnosestellung (Skari und Mitarb. 2000; Dommergues und Mitarb. 1996; Hajdu und Mitarb. 1997; Bahlmann und Mitarb. 1999) eine negative prognostische Aussagekraft zu.

Albanese und Mitarb. (1998) beschreiben die Leberlokalisierung bei 48 Feten mit Zwerchfellhernie und Diagnosestellung vor der 24 SSW. 32 Feten wiesen ein „liver up“ auf, von denen 53 % eine ECMO – Therapie brauchten und die Überlebensrate 43 % betrug. Von den 16 Feten mit „liver down“ brauchten nur 19 % eine ECMO – Therapie und die Überlebensrate betrug 93 %.

Pfleghaar und Mitarb. (1995) untersuchten 50 Kinder mit Zwerchfellhernie hinsichtlich des Outcomes. Die Autoren fanden für die Kombination linksseitige Zwerchfellhernie und „liver up“ einen signifikanten negativen Zusammenhang mit dem Outcome ($p=0,02$).

Laudy und Mitarbeiter (2002) untersuchten den Stellenwert von verschiedenen Variablen und fanden für eine intrathorakale Magenposition, eine Mediastinalverschiebung, ein Polyhydramnion und auch für eine Diagnosestellung < 25 SSW eine schlechtere Prognose, wobei diese Zusammenhänge nicht signifikant sind. Analysiert man die größeren Publikationen unter dem Gesichtspunkt der Leberlokalisierung, so überleben 47 % der Feten mit „liver up“ und 75 % der Feten mit „liver down“ (Geary und Mitarb. 1998; Albanese und Mitarb. 1998; Walsh und Mitarb. 2000; Metkus und Mitarb. 1996).

Bahlmann und Mitarb. (1999) fand bei 12 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie (Gesamtkollektiv N=19) bei 8 Feten ein Polyhydramnion bei Diagnosestellung. 6 dieser Feten verstarben postnatal.

Andererseits gibt es zu jedem dieser Punkte auch Arbeitsgruppen mit gegenteiligen Aussagen. So fanden Singh und Mitarb. (1999) bei 12 pränatal diagnostizierten Feten mit Zwerchfellhernie keinen Einfluß des Gestationsalters bei Diagnosestellung auf die Prognose. Geary und Mitarb. (1998) konnten keinen Unterschied im Überleben bei Diagnosestellung < 24 SSW (31 %) bzw. > 24 SSW (33 %) feststellen.

Skari und Mitarb. (2000) konnten in einer Metaanalyse der Literatur keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Seitenlokalisierung der Hernie und der Mortalität finden. Insgesamt ist die Mortalität der pränatal entdeckten Zwerchfellhernien größer als die der postnatal entdeckten. Das liegt in dem größeren Ausprägungsgrad der Hernie mit den sich daraus ergebenden sekundären Folgen bedingt. Kleinere Hernien können sich durchaus der pränatalen Diagnostik entziehen.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte weder für die Seitenlokalisierung der Hernie, noch für die Lokalisation der Leber oder für das Schwangerschaftsalter bei Diagnosestellung eine signifikante Beeinflussung der Prognose nachgewiesen werden. Einzig für die Fruchtwassermenge bei Diagnosestellung konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Outcome nachgewiesen werden. Nach unseren Ergebnissen ist ein Polyhydramnion bei Diagnosestellung mit einer schlechten Prognose verbunden. Neben den verlagerten Organen bei der Zwerchfellhernie wurden in der Literatur auch echokardiographische Parameter des Herzens als Prognosemarker untersucht. Insbesondere die Weite des linken bzw. des rechten Ventrikels, aber auch die Wandstärken wurden untersucht. Vanderwall und Mitarb. (1997) konnten jedoch keinen Zusammenhang dieser Parameter mit dem Outcome finden. Correia-Pinto und Mitarb. (2000) konnten in einer tierexperimentellen Studie ebenfalls keinen Zusammenhang

zwischen dem Vorhandensein einer Zwerchfellhernie und einer Unterentwicklung der linken Herzhälfte finden.

Während man in der Vergangenheit unter dem Outcome nur die Frage des Überlebens der Kinder verstand, die aus dem Krankenhaus entlassen wurden, stellt man heute zunehmend mehr die Frage nach der Langzeitmorbidity der Kinder.

Nach neueren Untersuchungen sind die überlebenden Kinder nach Zwerchfellhernienoperation durch eine signifikante Morbidity gekennzeichnet. So weisen Kinder nach erfolgreicher Operation einer Zwerchfellhernie häufig einen gastroesophagealen Reflux, eine Dysfunktion der Nahrungsaufnahme, eine bronchopulmonale Dysplasie sowie eine Entwicklungsverzögerung auf (Geary 1998; Langham und Mitarb. 1996). Huddy und Mitarb. (1999) berichten in ihrer Analyse von 35 Fällen pränatal diagnostizierter Zwerchfellhernien eine Überlebensrate von 56 % der lebendgeborenen Kinder. Von diesen wiesen 61 % persistierende Schäden auf, wie pulmonale Erkrankungen, Entwicklungsverzögerung, Wachstumsverzögerung, gestörte Nahrungsaufnahme; gastroesophagealer Reflux, wiederholte Hospitalisierungen sowie erneute Operationen.

Muratore und Mitarb. (2001) analysierten die Langzeitmorbidity bei 121 Kindern nach Operation einer Zwerchfellhernie. Es handelte sich um 100 linksseitige und 21 rechtsseitige Zwerchfellhernien. 36 % benötigten eine ECMO – Therapie, 32 % eine Patcheinlage als Operation. 32 % der Kinder benötigten im weiteren Verlauf eine Gastrostomie und 19 % eine Fundoplicatio zur Behandlung des gastroesophagealen Reflux, wobei die Seite der Hernie auf die Häufigkeit dieser Folgen keinen Einfluß hatte. 56 % der Kinder waren untergewichtig (< 25. Perzentile). Einen signifikanten Einfluß auf diese Komplikationen und Folgen hatte die Beatmungsdauer und die Notwendigkeit einer Patcheinlage.

Ein Grund für die unterschiedlichen Überlebensraten und damit auch für die verschiedenen Ergebnisse der Studien kann die Ursache des Zwerchfelldefekts sein. Man kann zwischen einem klassischen Zwerchfelldefekt mit Herniation von Bauchorganen durch eine physiologische Lücke und einer Zwerchfellagenesie sprechen (Muraskas und Mitarb. 1993). Pränatal sind beide mittels Ultraschall nicht zu unterscheiden. Die postnatale Operation der klassischen Zwerchfellhernie ist in der Regel der primäre Verschuß nach Rückverlagerung der Organe in den Bauchraum, während bei der Zwerchfellagenesie meist ein Patch eingesetzt werden muß (Singh und Mitarb. 1999; Moss und Mitarb. 2001). Singh und Mitarb. (1999) untersuchten 23 Neugeborene mit Zwerchfellhernie retrospektiv bezüglich der Operationstechnik. 8

Kinder hatten eine Zwerchfellagenesie, die im Vergleich zu den 11 Kindern mit klassischer Hernie eine signifikant längere präoperative Stabilisierungszeit (5,25 Tage versus 1,36 Tage) aufwiesen. 50 % der Kinder mit einer Zwerchfellagenesie verstarben, während alle 11 Kinder mit einem klassischen Defekt überlebten.

In der vorliegenden Arbeit wurde in 8 Fällen ein primärer Verschluss durchgeführt, während in 6 Fällen ein Patch eingesetzt wurde. Aus jeder Gruppe verstarben 2 Kinder postoperativ. Im Gegensatz zu der Arbeit von Singh und Mitarbeitern unterscheiden sich die Zeiträume zwischen Geburt und Operation nicht in den beiden Gruppen.

Moss und Mitarb. (2001) untersuchten den Verlauf von Kindern mit Zwerchfellagenesie und Patcheinlage. 41 % der Kinder benötigten eine erneute operative Revision in den ersten 3 Jahren. Damit geht eine deutlich gesteigerte Morbidität der Kinder einher, die durch Darmpassagestörungen und pulmonale Funktionsstörungen gekennzeichnet ist. Neben den Begleitfaktoren ist die Lungenhypoplasie der entscheidende Faktor für das Überleben der Kinder mit einer Zwerchfellhernie. Im nun folgenden Abschnitt werden die verschiedenen Studien zur Diagnostik der fetalen Lungengröße bei kongenitaler Zwerchfellhernie ausführlich diskutiert.

7.6.2. Pränatale Diagnostik der Lungenhypoplasie bei Zwerchfellhernie

Die sonographische Lungenbiometrie ist die älteste diagnostische Methode zur Erkennung einer Lungenhypoplasie. Wie bereits erwähnt, haben sich verschiedene Arbeitsgruppen mit der Erstellung von Normkurven von Biometrieparametern der Lunge und deren Wertigkeit in der Diagnostik der Lungenhypoplasie beschäftigt. Auch wenn in der Literatur diesbezüglich sehr optimistische Ergebnisse berichtet wurden, hat sich ein praktischer Einsatz der Methode als klinische Anwendung nie durchgesetzt (Heling und Mitarb. 2001). Eine Ursache liegt sicher in der schwierigen Abgrenzbarkeit der Organe bei der Zwerchfellhernie. Die Lunge auf der betroffenen Seite ist auch heute im Prinzip nicht einstellbar, während die auf der kontralateralen Seite gut darstellbar ist.

Einige wenige Publikationen haben sich mit der Validität der herkömmlichen Biometrieparameter der fetalen Lunge bei Feten mit Zwerchfellhernie beschäftigt. Hintergrund war die Überlegung, dass die pränatal diagnostizierte Zwerchfellhernie im Prinzip immer mit einer Lungenhypoplasie einhergeht, und es wurde primär versucht, die Lungenhypoplasie zu erkennen.

So haben Bahlmann und Mitarbeiter (1999) bei 19 Feten mit einer Zwerchfellhernie sonographisch die Lungengröße untersucht. Die Autoren untersuchten den Lungendurchmesser der kontralateralen Restlunge und den Thoraxumfang in der Vierkammerblickebene. Neben einer Zunahme des Lungendurchmessers mit steigendem Schwangerschaftsalter konnten die Autoren einen Quotienten aus Lungendurchmesser und Thoraxumfang finden. Dieser weist bei einem Wert $< 0,08$ eine Sensitivität in der Erkennung einer Lungenhypoplasie von 100 % auf. Auch der Lungendurchmesser korreliert nach der Studie mit der Lungenhypoplasie in 100 % der Fälle. Merz und Mitarbeiter (1999) fanden in einer kleineren Untersuchungsgruppe von 7 Feten aus derselben Klinik eine ähnliche Aussagekraft. Hasegawa und Mitarb. (1990) analysierten eine Ratio Lungenfläche und Thoraxfläche bei 8 Feten mit Zwerchfellhernie und fanden eine ebenfalls 100 %ige Sensitivität in der Entdeckung einer Lungenhypoplasie.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir ebenfalls isoliert den Zusammenhang zwischen dem a.p. bzw. dem seitlichen Lungendurchmesser der Restlunge bei den 18 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie. Wir konnten zwar die Lungenhypoplasie nachweisen, jedoch bestand kein signifikanter Zusammenhang mit dem Outcome. Insbesondere war eine Unterscheidung der später überlebenden bzw. verstorbenen Feten nicht möglich.

Teixera und Mitarb. (1997) haben den Abdomenumfang bei 19 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie gemessen und beschreiben eine 100 %ige Letalität bei einem Wert unterhalb der 5. Perzentile. Die Autoren gehen von der Vorstellung aus, dass bei einer ausgeprägten Hernie mit Verlagerung von vielen Bauchorganen in den Thorax der Abdomenumfang sehr klein ist. Zwischen der 5. und 95. Perzentile des Abdomenumfangs lag die Überlebensrate bei 43 %. Merz und Mitarb. (1999) beschreiben in ihrer Studie dagegen, dass die Messung des Thoraxumfangs nicht sinnvoll ist bei Feten mit einer Zwerchfellhernie. Gibeaud und Mitarb. (1996) beschreiben eine Überlebensrate von 86 %, wenn die Restlungenfläche auf der kontralateralen Seite gleich oder größer als 50 % der Fläche des Hemithorax entspricht.

Neben diesen absoluten Messwerten, haben in den letzten Jahren verschiedene Arbeitsgruppen, die alle aus einer Klinik stammen, Publikationen zur Analyse der LHR in der Prognoseeinschätzung bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie veröffentlicht. Ziel dieser Publikationen ist die Aufstellung von Risikogruppen. Man möchte mit diesen

Werten die Feten identifizieren, die aufgrund der schlechten Prognose von einer intrauterinen Chirurgie profitieren könnten.

Die publizierten Ergebnisse bezüglich der Anwendung der LHR als Prognosemarker sind sehr optimistisch. Übereinstimmend berichten die Autoren (Metkus und Mitarb.1996; Lipshutz und Mitarb.1997; Flake und Mitarb. 2000), dass alle Feten mit einer LHR < 0,6 bzw. 1,0 verstarben. Andererseits war eine LHR > 1,4 in 100 % (Metkus und Mitarb. 1996; Lipshutz und Mitarb. 1997) bzw. in 85 % (Flake und Mitarb. 2000) mit einem Überleben verbunden. In dieser Gruppe benötigte weiterhin kein Kind eine ECMO – Therapie, während in der Gruppe mit LHR < 1,0 die Rate initial bei 100 % lag.

Albanese und Mitarb. (1998) bezeichnen eine niedrige LHR als Ausdruck einer schweren Mediastinalverschiebung und Index für eine signifikante Kompression der kontralateralen Lunge. Sie weisen der Kombination von LHR und Leberlokalisierung die beste prognostische Aussagekraft zu.

Bei 6 Feten der von Flake und Mitarb. (2000) publizierten Studie wurde eine intrauterine Chirurgie (Trachealokklusion) zur Behandlung der Zwerchfellhernie durchgeführt. Der Eingriff erfolgte jeweils in der 25./ 26. SSW. Vor dem Eingriff lag bei allen Feten die LHR < 1,0. Im Anschluß an den Eingriff konnten die Autoren bei 5/6 Feten ein deutliches Lungenwachstum bis auf eine LHR > 4 und bei einem Feten bis auf eine LHR > 2 feststellen.

Sbragia und Mitarb. (2000) untersuchten die LHR bei 20 Feten vor der 26. SSW und fanden interessanterweise eine höhere Überlebensrate der Kinder, die pränatal eine LHR < 1,4 hatten im Vergleich zu den Kindern mit einer LHR > 1,4.

Coakley und Mitarbeiter (2000) haben in einer MRT – Studie neben der Berechnung des Lungenvolumens auch sonographisch die LHR bei 18 Feten mit kongenitaler Zwerchfellhernie bestimmt und beschreiben eine prognostische Aussagekraft der LHR bezüglich des Überlebens.

Laudy und Mitarbeiter (2002) haben retrospektiv die LHR bei 17 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie untersucht und diese Daten aktuell auf einem Kongreß präsentiert. In der Auswertung haben sie die Daten in gestationsalterabhängige Gruppen unterteilt: < 26. SSW; 26 – 30. SSW; 30.-34. SSW und > 34. SSW. Die Autoren konnten keine signifikanten Unterschiede in der LHR zwischen den verstorbenen und überlebenden Kindern mit Zwerchfellhernie finden. Die mittlere LHR der Überlebenden betrug 1,59 (+/- 0,75) und für die Verstorbenen 1,05 (+/- 0,28). Die Autoren beschreiben einen Grenzwert von 1,55 mit einer 100 %igen Wahrscheinlichkeit für ein Überleben.

Die vorliegenden Daten, die an 18 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie erhoben wurden, konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der pränatal bestimmten LHR und dem postnatalen Outcome nachweisen. Auch in unserer Studie ist es so, dass in der Gruppe mit einer LHR $< 1,0$ (N=4) mehr Kinder überlebten (75 %) als in der Gruppe mit einer LHR $> 1,4$ (28 %). Eine LHR zwischen 1,0 und 1,4 war mit einem Überleben in 55 % verbunden (Heling und Mitarb. 2002) (Abbildung 22, Tabelle 17).

Damit stützen unsere Ergebnisse eher die Daten von Sbragia und Mitarb. (2000) und Laudy und Mitarb. (2002).

Als Kritikpunkt kann der in unserer Studie gegenüber der Literatur größere Untersuchungszeitraum gewertet werden. So wurden in den ersten Arbeiten alle Messungen vor der 26. SSW durchgeführt, in der vorliegenden Arbeit erstreckt sich der Untersuchungszeitraum von der 20. – 38. SSW mit einem Median in der 31. SSW. Wir konnten nur bei 5 Feten die Diagnose vor der 26. SSW stellen. Von diesen wiesen 2 Feten eine LHR $< 1,0$ auf und überlebten (100 %). Eine LHR zwischen 1,0 und 1,4 wiesen 3 Feten auf, von denen 2 überlebten (66 %) und ein Fet verstarb. Insofern decken sich die Daten der Feten mit Diagnosestellung vor der 26. SSW mit den Daten des Gesamtkollektivs.

Als ein weiterer möglicher Kritikpunkt kann die Zusammensetzung des Untersuchungskollektivs bewertet werden. So wurden in der vorliegenden Studie sowohl Feten mit links- als auch mit rechtsseitiger Zwerchfellhernie untersucht. Die Daten der initialen Studien in der Literatur untersuchten dagegen nur Feten mit einer linksseitigen Zwerchfellhernie. Als Argument für unser Vorgehen kann gelten, dass die Seitenlokalisierung der Hernie keinen signifikanten Einfluß auf das Outcome hatte. Bei einem Wegfall dieses Faktors auf die Überlebenswahrscheinlichkeit sollte es unwesentlich sein, um welche Seitenlokalisierung der Hernie es sich handelt. Zur Berechnung der LHR zieht man die Restlungenfläche der kontralateralen Seite heran. Zum anderen wird von den Arbeitsgruppen, die sich mit intrauteriner Chirurgie beschäftigen, in der Indikationsstellung zu einem Eingriff nur noch die LHR ohne Berücksichtigung der Seitenlokalisierung der Hernie herangezogen (Deprest 2002; Flake und Mitarb. 2000). Insofern ist es auch nicht mehr legitim, die Untersuchung mit dieser Methode nur auf Feten mit linksseitiger Zwerchfellhernie zu beschränken.

Die Ergebnisse werden auch durch die Tatsache der seriellen Messungen bei einem Subkollektiv von 10 Feten unterstützt. Bei 2 von 3 Feten mit späterem Versterben konnten wir eine deutliche Zunahme der Restlungengröße bis auf eine LHR $> 1,4$

feststellen. Bei 7 Feten mit einem späteren Überleben war die LHR zwar bei 3 Feten jeweils $> 1,4$, es war jedoch keine Zunahme der Lungengröße zu verzeichnen. 4 der Feten mit späterem Überleben wiesen die gesamte Zeit eine LHR $< 1,4$ auf.

Flake und Mitarb. (2000) beschreiben in ihrer Arbeit den Verlauf der LHR bei 15 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie nach Trachealokklusion (13 x linksseitig, 2 x rechtsseitig). Es überlebten 5 Kinder (33 %), von denen 3 eine linksseitige und 2 eine rechtsseitige Hernie aufwiesen. Bei allen Feten wurde wöchentlich die Lungengröße gemessen. In der Gruppe mit einer frühen Trachealokklusion (25. – 26. SSW) wiesen 5 der 6 Feten ein deutliches Lungenwachstum auf. Dabei wurden Werte für die LHR zwischen 4 und 7 erreicht. Es bestand eine erhebliche Variation in der Lungengröße. 2 Feten entwickelten einen Hydrops fetalis, bei 3 weiteren Feten kam es zu einer Frühgeburt. Ein Fet wies ein moderates Lungenwachstum bis auf eine LHR von 2 auf und wurde elektiv in der 36. SSW entbunden. Bei 9 Feten wurde eine späte Trachealokklusion durchgeführt. In 2 Fällen trat ein früher Blasensprung nach dem Eingriff ein. 3 der verbliebenen 7 Feten wiesen ein Lungenwachstum auf.

Die Daten der Studie zeigen bei kritischer Wertung, dass nur die alleinige Zunahme der Lungengröße nicht automatisch zu einer Verbesserung der Prognose bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie führt. Damit ist natürlich der Versuch, eine Einschätzung der Prognose bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie nur mittels einer biometrischen Methode erzielen zu wollen, sehr in Frage zu stellen. Wie die Autoren in Übereinstimmung mit Daten in der Literatur vollkommen korrekt in ihrer Arbeit bemerken, können die Lungen zwar ein Größenwachstum aufweisen, sie sind jedoch nicht funktionell normal (Flake und Mitarb. 2000; Bratu und Mitarb. 2001; Wigglesworth und Mitarb. 1981).

Neuere biometrische Methoden zur Untersuchung der Lungengröße wurden unter Nutzung der dreidimensionalen Ultraschalltechnik (3D–Sonographie) und der Magnetresonanztomographie (MRT) publiziert (Hubbard und Mitarb. 1999; D´Acry und Mitarb. 1996; Lee und Mitarb. 1996; Pöhls und Rempen 1998; Laudy und Mitarb. 1998; Leung und Mitarb. 2000; Walsh und Mitarb. 2000).

Zur 3D–Sonographie gibt es nur wenige Arbeiten. So haben D´Acry und Mitarb. (1996) 20 Frauen zwischen der 24. und 36. SSW untersucht und das Lungenvolumen errechnet. Sie beschreiben eine Zunahme des gesamten Lungenvolumens, wobei dasjenige der rechten Lunge größer ist als das der linken Lunge. Lee und Mitarb. (1996) haben bei 78 Schwangeren das Lungenvolumen als Resultat der Subtraktion des Herzvolumens vom Thoraxvolumen errechnet. Sie fanden eine lineare Regression

der Messwerte mit einer Zunahme von 2,8 ml in der 14. SSW auf 148 ml am Termin. Die Werte decken sich mit denjenigen von MRT – Studien, die ein Lungenvolumen von 21 ml in der 23. SSW und von 94 ml am Termin angeben (Baker und Mitarb. 1994; O'Gallaghan und Mitarb. 1987). Pöhls und Rempfen (1998) haben in einer prospektiven Studie anhand von 113 Feten Normkurven des Lungenvolumens erstellt. Sie beschreiben eine Zunahme des Gesamtlungenvolumens von 9,8 ml (4,4, - 18,6 ml) in der 20. SSW auf 65,3 ml (43,7 – 93,1 ml) in der 34. SSW. Im gesamten Untersuchungszeitraum weist die rechte Lunge ein größeres Volumen als die linke Lunge auf. Laudy und Mitarb. (1998) fanden in einer ähnlichen Studie eine Zunahme des Lungenvolumens von 9 ml in der 20. SSW auf 90 ml am Termin. Alle Arbeiten berichten über technische Schwierigkeiten in der Durchführbarkeit der Messungen nach der 34. SSW.

Insgesamt ist die Beschreibung der Veränderungen und die Diagnostik einer Lungenhypoplasie bei Feten mit einer Zwerchfellhernie durch die 3D – Sonographie hinter den Erwartungen zurückgeblieben. Neben der bereits erwähnten Tatsache der nur eingeschränkten Nutzung der Lungengröße als alleinigem prognostischem Faktor sind insbesondere technische Probleme der Abgrenzbarkeit der Organe bei der Zwerchfellhernie hierfür anzuschuldigen.

Das MRT ist gegenüber dem herkömmlichen zweidimensionalen und auch dem dreidimensionalen Ultraschall sehr gut in der Lage eine Organabgrenzung durchzuführen (Hubbard und Mitarb. 1999). Mahieu-Caputo und Mitarb. (2001) führten eine prospektive Studie zur Volumenbestimmung der Lunge bei normalen Feten und solchen mit Zwerchfellhernie durch. Sie untersuchten 13 Feten mit Zwerchfellhernie. Die Feten mit einer Zwerchfellhernie wiesen ein signifikant niedrigeres Lungenvolumen als die Kontrollgruppe auf. Die Werte lagen dabei stets unterhalb der 5. Perzentile der Normalwerte. Die Autoren schlussfolgern, dass man mittels MRT die Lungenhypoplasie bei Feten mit Zwerchfellhernie gut diagnostizieren kann. Zu beachten ist allerdings, dass die Messungen bei 11 der 13 Feten oberhalb der 30. SSW erfolgten (Mittelwert 33. SSW). In einer weiteren Studie haben Coakley und Mitarb. (2000) retrospektiv die Erfassung einer Lungenhypoplasie mittels MRT bei kongenitaler Zwerchfellhernie untersucht. Dazu untersuchten sie die MRT – Bilder von 19 Feten mit Zwerchfellhernie und verglichen sie mit einer Normalgruppe von 24 Feten. Das normale Lungenvolumen zeigte eine Zunahme von 7,8 ml in der 18. SSW auf 58,2 ml in der 29. SSW. Feten mit einer Zwerchfellhernie wiesen eine deutliche Verminderung sowohl des absoluten als auch des relativen Lungenvolumens auf. Das

relative Lungenvolumen errechnet sich aus der Beziehung zwischen dem gemessenen tatsächlichen und dem erwarteten Lungenvolumen. In ihrer Studie führten die Autoren nur MRT Messungen bis zur 32. SSW durch. Zur Erstellung des Lungenvolumens bezogen die Autoren auch die LHR in die Beurteilung ein, und fanden sowohl für die LHR als auch die MRT-gestützte Berechnung des Lungenvolumens eine Vorhersage des Outcomes. Walsh und Mitarb. (2000) publizierten eine Studie über die MRT gestützte Berechnung des Lungenvolumens bei Feten mit Zwerchfellhernie. Dazu wurden 41 Feten untersucht. Die Autoren fanden für die nichtüberlebenden Kinder ein geringeres Lungenvolumen als für die überlebenden Kinder, wobei dieser Unterschied jedoch nicht signifikant war.

Übereinstimmend berichten alle Autoren über die technische Durchführbarkeit der MRT – Untersuchungen mittels der neuen ultraschnellen Geräte. Sowohl die Diagnose der Zwerchfellhernie als auch die Bestimmung des Lungenvolumens sind möglich. Ein limitierender Fakt für die breite Anwendung dieser Technik dürfte jedoch auch in absehbarer Zeit der Kostenfaktor sein. Weiterhin ist infolge des häufig vorhandenen Polyhydramnions eine MRT – Untersuchung vor der 30. SSW wegen der dann stärkeren fetalen Beweglichkeit oft nicht aussagekräftig. Auch gilt für die MRT – gestützte biometrische Beurteilung der Lunge dasselbe wie für die ultraschallgestützte Untersuchung über die Limitierung der Aussagekraft.

Auch in der Neonatalperiode wurden biometrische Untersuchungen der Lunge bei Kindern mit Zwerchfellhernie durchgeführt. So haben Dimitriou und Mitarb. (2000) die Lungenfläche im Röntgenbild (N = 25) gemessen und konnten für die Kinder (N = 11) mit einem schlechten Outcome eine geringere Lungenfläche als für die mit einem guten Outcome (N = 14) finden ($6,3 \text{ cm}^2$ versus $7,4 \text{ cm}^2$), wobei dieser Zusammenhang nicht signifikant ist.

Die vorliegende Arbeit konnte anhand der prospektiv ermittelten Ergebnisse zeigen, dass die Lung-to-Head-Ratio kein Prognoseparameter für eine intrauterine Chirurgie ist.

Im folgenden Abschnitt wird demzufolge erst die Wertigkeit der postnatalen Beatmung bei isolierter Zwerchfellhernie diskutiert, ehe abschließend noch auf die intrauterine Chirurgie dieses Krankheitsbildes eingegangen wird.

7.6.3. Postnatale Beatmung und Outcome bei Zwerchfellhernie

Im Laufe der Entwicklung hat sich die Betrachtung des Krankheitsbildes der kongenitalen Zwerchfellhernie gewandelt. Wurde es früher als ein akuter Notfall mit der Notwendigkeit der sofortigen postnatalen chirurgischen Therapie betrachtet, so steht heute eher die präoperative Stabilisierung im Vordergrund (Reyes und Mitarb. 1998).

Diese präoperative Stabilisierung erfolgt vor allem durch die Beatmung der Kinder, so dass den verschiedenen Beatmungstypen und Ventilationsparametern eine große Bedeutung zukommt.

Dubois und Mitarb. (2000) vergleichen in ihrer retrospektiven Analyse diesen Wandel im Management. Dazu analysierten sie die Daten von 123 Kindern mit Zwerchfellhernie, die in den Jahren 1985 bis 1996 geboren wurden. Als Zeitraum I wurden die Jahre 1985 – 1991 und als Zeitraum II die Jahre seit 1991 gewertet. Es konnte eine signifikante Zunahme der Überlebensrate von 23 % (Zeitraum I) auf 56 % (Zeitraum II) festgestellt werden. Im Zeitraum II wurde die extracorporale Membranoxygenierung (ECMO) in die Therapie eingeführt, die in 13 Fällen für Komplikationen verantwortlich war. So entwickelten 77 % dieser Kinder eine bronchopulmonale Dysplasie, 61 % einen gastroesophagealen Reflux und 61 % eine Hypertrophie.

Unter einer ECMO versteht man einen kurzzeitigen extrakorporalen Lungenersatz zur Überbrückung einer kardiorespiratorischen Insuffizienz. Neben der Zwerchfellhernie können eine Mekoniumaspiration, eine schwere Pneumonie, eine Sepsis oder ein Airleak-Syndrom zur Indikationsstellung führen. Als Indikation für eine ECMO – Behandlung gelten folgende Kriterien: Oxygenationsindex > 40 ; pH $< 7,15$; $pO_2 < 50$ mmHg, FiO_2 100 %; inspiratorischer Druck > 30 cmH₂O (Bolu und Mitarb. 1996; Nagaya und Mitarb. 1998).

Da die ECMO – Behandlung im Gegensatz zur konventionellen Beatmungstechnik durch eine höhere Morbidität der Kinder gekennzeichnet ist, sollte es als Methode der II. Wahl eingesetzt werden. Die Probleme aus einer zu aggressiven Beatmungstechnik (ECMO) ergeben sich aus dem möglicherweise entstehenden Lungenschaden. Durch eine Variation der verschiedenen Beatmungsparameter (Inspirationszeit; positiv endexpiratorischer Druck; inspiratorischer Druck, Atemtyp; pO_2 ; pCO_2) kann man eine Protektion der Lunge herbeiführen (Clark und Mitarb. 2000).

Sakurai und Mitarb. (1999) untersuchten an 223 Kindern mit einer Zwerchfellhernie, ob eine Hyperventilation zu einer parenchymatösen Lungenverletzung führt. Sie fanden bei 91 % der obduzierten Kinder eine diffuse alveolare Schädigung, besonders in der ipsilateralen Lunge. Bei 48 % war eine pulmonale Blutung nachweisbar. 65 % der Kinder wiesen zusätzlich einen Pneumothorax auf. Von Seiten der Autoren wird auf die bedeutende Rolle sekundärer Lungenverletzungen im Rahmen der Beatmung auf die Überlebensrate bei Kindern mit Zwerchfellhernie hingewiesen.

Germain und Mitarb. (1996) untersuchten die prognostische Aussagekraft postnataler Beatmungsparameter bei Kindern mit Zwerchfellhernie. In ihrer retrospektiven Studie beschreiben sie einen Zusammenhang zwischen pO_2 -Werten < 80 mmHg und dem Vorhandensein einer Lungenhypoplasie. In der vorliegenden Studie waren die pO_2 -Werte der Kinder mit einem Versterben < 50 mmHg.

Shehata und Mitarb. (2000) beschreiben die Lungenhypoplasie und therapieresistente pulmonale Hypertonie als die Hauptursachen für das Versterben der Kinder. In ihrer Untersuchung konnten sie nachweisen, dass eine ECMO-Behandlung zu einer „Remodellierung“ der Gefäßveränderungen bei der pulmonalen Hypertonie (Verschmälerung der Adventitia in den kleinen Pulmonalgefäßen) führt.

Somaschini und Mitarb. (1999) haben in einer Langzeitbeobachtung Daten bei 28 Kindern mit kongenitaler Zwerchfellhernie erhoben. Dabei wurden 16 in dem Zentrum geboren und 12 von extern zugewiesen. Der beste mittlere Oxygenierungsindex war 19 (± 13). In 3 Fällen wurden die Eintrittskriterien für eine ECMO – Behandlung erfüllt, wobei 2 Kinder an einer intrapulmonalen Blutung verstarben. Die Langzeitauswertung ergab in allen Fällen normale Befunde des EEG und des Schädelsonogramms. Bei 2 Kindern bestand eine motorische Retardierung, eines wies choreatische Bewegungen der Extremitäten auf. Insgesamt war die neurologische Entwicklung nach 6 Monaten bei 60 % und nach 1 Jahr bei allen Kindern als normal zu bewerten. In weiteren Literaturstudien wird der Effekt der Entwicklungsverzögerung insbesondere der ECMO – Behandlung zugewiesen: So berichten Nobuhara und Mitab. (1996) über eine Entwicklungsverzögerung von 37 % in ihrem Kollektiv von Kindern mit Zwerchfellhernie, jedoch hatten 72 % von diesen eine ECMO – Therapie. Van Mauss beschreibt, dass 25 % der mit ECMO behandelten Kinder eine neurologische Verzögerung aufwiesen, in 17 % war das als abnormal zu bewerten. Rasheed und Mitarb. (2001) beschreiben eine höhere Inzidenz von Hörschäden nach ECMO-Behandlung.

Muratore und Mitarb. (2001) werteten retrospektiv die Daten bezüglich der pulmonalen Morbidität bei 100 Überlebenden nach Zwerchfellhernien – Operation aus. Sie fanden, dass sowohl die Notwendigkeit einer ECMO – Behandlung (29 %) als auch die Versorgung des Defektes mit einem Patch (32 %) mit einer signifikant längeren Beatmungsdauer einhergeht. 16 % der Kinder benötigten eine Sauerstofftherapie bei Entlassung (60 % nach ECMO) und 43 % eine Diuretikagabe. 19 % benötigten Bronchodilatoren und 6 % Steroide. Weitere 40 % der Kinder benötigten intermittierend Bronchodilatoren und 35 % der Kinder benötigten intermittierend Corticoide. Die Komplikationen traten nach ECMO häufiger auf, waren jedoch auch ohne ECMO nachweisbar. Von Seiten der Autoren wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, das Outcome der Kinder mit Zwerchfellhernie nicht mehr nur an der Mortalität, sondern auch an der Morbidität festzumachen und entsprechende Langzeitstudien durchzuführen.

Wilson und Mitarb. (1997) haben in einer großen Studie (N=196 Neugeborene) die high frequency oscillation ventilation mit der ECMO-Therapie verglichen. Die Gesamtüberlebensrate betrug 53 %. Die Überlebenden hatten signifikant höhere pO_2 -Werte, höhere APGAR-Werte, während die pränatale Diagnosestellung und die Seite des Defekts keinen signifikanten Einfluß hatten. Die ECMO-Therapie verbesserte die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht. Die Autoren konnten demzufolge keinen Unterschied zwischen HFOV und ECMO in der Behandlung der isolierten Zwerchfellhernie feststellen. Eine vergleichbare Studie wurde von Azarow und Mitarb. (1997) publiziert, in der 223 Neugeborene mit Zwerchfellhernie bezüglich der Nutzung von HFOV und ECMO verglichen wurden. Die Autoren fanden einen signifikanten Einfluß der folgenden Parameter auf das Outcome: Apgar-Score, Geburtsgewicht, Seite der Hernie, Pneumothorax, Beatmungsdauer und Nutzung der HFOV. Der Ventilationsindex und pO_2 wurden als Prognosemarker bezeichnet.

Antunes und Mitarb. (1995) publizierten die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse zu der prognostischen Aussagekraft von Ventilationsparametern und dem Outcome der Kinder (ECMO-Notwendigkeit, Überleben) mit Zwerchfellhernie. Es wurden 25 Neugeborene untersucht. Kinder, die eine ECMO – Behandlung benötigten, wiesen einen signifikant höheren Oxydationsindex auf. Kinder die verstarben, wiesen ebenfalls einen signifikant höheren Oxydationsindex, eine geringere Lungencompliance und eine geringe funktionelle Residualkapazität auf. Der pCO_2 zeigte keine Unterschiede zwischen den überlebenden bzw. später verstorbenen Kindern.

Die überwiegende Anzahl der Studien zur kongenitalen Zwerchfellhernie kommt aus dem angloamerikanischen Raum, wo die ECMO – Behandlung einen sehr viel höheren Stellenwert als in Deutschland hat. Die ECMO – Behandlung ist sehr kosten- und personalintensiv, und wie in den Studien gezeigt, auch durch eine Reihe von Spätfolgen gekennzeichnet. In Deutschland existiert aktuell nur ein funktionierendes ECMO – Zentrum (Klinikum Mannheim), andererseits besitzen die anderen Zentren eine hohe Erfahrung auf dem Gebiet der konventionellen Beatmung.

Die in unserer Studie vorliegende Überlebensrate von 56 % ist Ausdruck des sehr differenzierten Einsatzes der Beatmung. Um eine Vergleichbarkeit mit den Studien in der Literatur zu erzielen, wurde für die vorliegenden Fälle auch der Oxydationsindex als das hauptsächliche Eintrittskriterium für eine ECMO – Behandlung untersucht. Wie zu erwarten war, wiesen die Kinder, die verstorben sind, entsprechend hohe Werte für den Oxydationsindex auf, jedoch konnten wir keine Korrelation zwischen pränatalen Parametern (LHR) und postnatalen Beatmungsparametern herstellen. In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Kinder, die nicht von der initial hohen inspiratorischen O₂-Sättigung und einem hohen inspiratorischen Druck entwöhnt werden können, durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet sind. Der Oxydationsindex war bei den verstorbenen Kindern höher als bei den überlebenden.

Es konnte im vorliegenden Untersuchungskollektiv kein Zusammenhang zwischen der pränatal durch die LHR bestimmten Lungengröße und dem postnatalen Verlauf der Ventilationsparameter gefunden werden. Die sich infolge der Lungenhypoplasie entwickelnde pulmonale Hypertonie manifestiert sich nicht in typischen Veränderungen der Beatmungsparameter, sondern eher in echokardiographischen Veränderungen. So werden bei einer pulmonalen Hypertonie die Entwicklung einer Dysproportion der Ventrikel, die Entwicklung einer rechtsventrikulären Hypertrophie und die Ausbildung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz beschrieben. Der Schweregrad muß nicht zwingend mit den pulmonalen Beatmungsparametern zusammenhängen, sondern kann durch diese moduliert werden. In unserem Untersuchungskollektiv konnte bei 14 Kindern eine Echokardiographie durchgeführt werden. Davon wurde bei 9 Kindern eine ausgeprägte pulmonale Hypertonie gefunden, während 5 Kinder keine aufwiesen. Von diesen 5 hatten 2 Kinder zumindest transiente Zeichen einer pulmonalen Hypertonie. Der Verlauf der 9 Kinder mit pulmonaler Hypertonie war durch den Tod in 5 Fällen und ein Überleben in 4 Fällen gekennzeichnet. Wir konnten bei einer Analyse des Zusammenhangs zwischen der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie und dem Verlauf der Beatmungsparameter feststellen, dass hohe pCO₂-Werte, ein hoher

inspiratorischer Druck, eine hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration und ein hoher Oxydationsindex Risikofaktoren für die Entwicklung der pulmonalen Hypertonie darstellen. Im Untersuchungskollektiv sind die Kinder mit den entsprechend hohen Werten alle verstorben und wiesen auch eine pulmonale Hypertonie auf. Dagegen wiesen die Kinder, die trotz pulmonaler Hypertonie überlebten, für die jeweiligen Beatmungsparameter Werte auf, die denen ohne Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie glichen. Es konnte weiterhin kein Zusammenhang zwischen der pränatal bestimmten Lungengröße und der Beurteilung des postnatalen Verlaufs gefunden werden.

7.6.4. Intrauterine Chirurgie bei isolierter Zwerchfellhernie

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass die pränatale Behandlung der Zwerchfellhernie zu einer Größenzunahme der Lunge führen kann (Geary 1998). Damit würde die Lungenhypoplasie als der entscheidende Mortalitätsfaktor eliminiert werden. Voraussetzung dafür ist die rechtzeitige Diagnosestellung und die ausreichend frühe intrauterine Therapie. Allgemein gilt hierbei der Zeitraum vor der 26. SSW als ausreichend in der Verhütung einer Lungenhypoplasie (Geary 1998). Laudy und Mitarb. (2000) beschreiben, dass eine Störung der Lungenentwicklung vor der 16. SSW in einer reduzierten Anzahl der Atemwege, in einer reduzierten Architektur der Azini und einer eingeschränkten Reifung der Zellen resultiert. Diese Befunde kann man als Lungenhypoplasie zusammenfassen. Eine Störung nach der 16. SSW führt dagegen überwiegend zu einer Störung der azinären Entwicklung und der Reifung.

Keramidas und Mitarb. (1996) haben in einer tierexperimentellen Arbeit den Zusammenhang zwischen Lungenwachstum und Trachealokklusion untersucht. Sie konnten nachweisen, dass eine Trachealokklusion zu einer Zunahme der Lungengröße führt, jedoch weist die strukturelle Remodellierung erhebliche Unterschiede auf.

Beierle und Mitarb. (1996) berichten in einer tierexperimentellen Studie über den Zusammenhang zwischen dem Lungenwachstum bei Zwerchfellhernie nach Trachealokklusion. Die Autoren konnten finden, dass die Entwicklung einer Trachealstenose zu einer intraluminalen Druckerhöhung führt, die dann das mechanische Signal für die Initiation der Zellteilung und des Lungenwachstums darstellt. Im Endergebnis steht dann eine Lungenhyperplasie, die durch die Okklusion

eine Zunahme der Lungengröße um das 2-fache gegenüber der Norm und um das 10-fache gegenüber unbehandelten Lungen von Feten mit Zwerchfellhernie betrug.

Kitano und Mitarb. (2000) bestätigten in einer tierexperimentellen Studie diese Hypothese einer durch die Okklusion bedingten intraluminalen Druckerhöhung und dadurch induziertem Lungenwachstum. Graf und Mitarb. (1997) beschreiben in einer Arbeit die Entwicklung eines Hydrops fetalis nach vorangegangener Trachealokklusion. Diese Beobachtung entspricht dem Erscheinungsbild bei der Larynxatresie, die pränatal gewöhnlich durch extrem vergrößerte Lungen und einen Hydrops fetalis auffällt (Kalache und Mitarb. 1997; Wigglesworth und Mitarb. 1987).

Harrison und Mitarb. (1998) führten eine fetoskopische Studie bei 34 Feten mit isolierter linksseitiger Zwerchfellhernie und schlechter Prognose (kleine LHR; „liver up“; Diagnose < 25 SSW) durch. 13 von diesen erhielten eine postnatale Standardtherapie, weitere 13 erhielten einen offenen Trachealverschluß und bei 8 Feten erfolgte eine fetoskopische Trachealokklusion. Die Überlebensrate betrug 38 % (Standardtherapie); 15 % (offener Trachealverschluß) und 75 % bei fetoskopischem Trachealverschluß. Die Komplikationsrate der fetoskopisch operierten Feten war deutlich geringer gegenüber dem offenen Vorgehen, und 7/8 Feten wiesen ein Lungenwachstum auf.

Chiba und Mitarb. (2000) publizierten eine tierexperimentelle Studie über die tracheale Okklusion mittels eines Ballonkatheters. Es konnte eine signifikante lineare Korrelation des Trachealdurchmessers mit dem Gestationsalter gefunden werden. Somit konnte die Arbeitsgruppe ein Normogramm für das maximale Ballonvolumen bei dem jeweiligen Durchmesser erstellen, wodurch eine sekundäre Schädigung der Atemwege vermieden werden kann.

Wild und Mitarb. (2000) untersuchten in einer tierexperimentellen Studie den Zusammenhang zwischen der Dauer der Trachealokklusion und der Lungenfunktion. Sie konnten finden, dass eine langdauernde Trachealokklusion zwar die Lungengröße stärker fördert, jedoch die Surfactantproduktion stört. Bei kurzdauernder Trachealokklusion konnte eine Korrektur der pulmonalen Hypertonie, und eine Verbesserung des Gasaustauschs (*Oxydationsindex*) auch ohne Größenzunahme der Lunge erzielt werden. Diese Ergebnisse stützen die Befunde bezüglich der LHR in der vorliegenden Studie. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass das Lungenwachstum nicht essentiell in der Korrektur der pulmonalen Insuffizienz ist. Im Vordergrund stellen sie die funktionellen Parameter (*charakterisiert durch pO_2 ; pCO_2 ; *Oxydationsindex*) auch bei einer verbleibenden Lungenhypoplasie (Wild und Mitarb. 2000; Bratu und Mitarb. 2001).*

Die Trachealokklusion erfolgt dabei heute üblicherweise als interner Verschuß der Trachea mittels Ballon (Deprest und Mitarb.1998; Skarsgard und Mitarb. 1996). Die anfänglich verwendete externe Clip-Technik mit Präparation des Halses wurde wegen zu großer Komplikationen verlassen (Harrison und Mitarb. 1996).

Kitano und Mitarb. (2001) sowie Deprest und Mitarb. (2002) konnten ebenfalls in einer tierexperimentellen Studie einen dramatischen Einfluß der Trachealokklusion auf das Lungenwachstum nachweisen. Dabei ist dieser Effekt um so größer, je später der Trachealverschuß in der Schwangerschaft erfolgt. Ein gegenteiliger Effekt wird bei Nutzung von β -mimetika beschrieben, was man klinisch möglicherweise bei drohender Frühgeburtlichkeit beachten muß.

Von den verschiedenen Arbeitsgruppen wurden erste Ergebnisse publiziert (Flake und Mitarb.2000; Deprest und Mitarb.1998; 2002), wobei die Überlebensrate bisher nicht den gravierenden Zuwachs gegenüber den unbehandelten Feten aufweist. Auch wenn der Eingriff minimal invasiv ist, besteht doch ein nicht zu unterschätzendes Frühgeburtsrisiko durch den Eingriff und zum anderen ist der nachweisbare Zuwachs an Lungengröße nicht gleichbedeutend mit einer funktionellen Verbesserung der Lunge.

7.6.5. Intrauterine Chirurgie bei isolierter Zwerchfellhernie – Stimmen die Indikationen ?

Die kongenitale Zwerchfellhernie stellt auch heute ein Krankheitsbild mit einer hohen Morbidität und Mortalität dar. Betrachtet man nur die Fälle mit isolierter Zwerchfellhernie, so haben letztlich alle therapeutischen Innovationen der letzten 10 Jahre (Surfactanttherapie, Stickoxid-Therapie, ECMO, verzögerter Operationszeitpunkt, intrauterine Chirurgie) nur geringfügige Fortschritte in der Überlebensrate gebracht (Thebaud und Mitarb. 1998).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Tatsache, dass diese Erkrankung auch eine signifikante Langzeitmorbidität der Kinder aufweist. Neben der pränatalen Beratung hinsichtlich der Mortalität sollte man die Morbidität dieser Kinder auch mehr in das Beratungsgespräch einbeziehen.

Die pränatale Diagnostik der kongenitalen Zwerchfellhernie ist möglich, sollte aber noch verbessert werden. Nach Garne und Mitarb. (2002) lag in einer europäischen Multicenterstudie die Entdeckungsrate der kongenitalen Zwerchfellhernie bei 59 % mit

einer hohen Schwankungsbreite (30 – 74 %). Die hochauflösende Ultraschalltechnik ermöglicht es uns, in Verbindung mit der MRT eine detaillierte Diagnostik durchzuführen. Die sichere Diagnostik der üblicherweise als prognostische Faktoren bezeichneten Befunde (Seite der Hernie, Leberlokalisierung, Fruchtwassermenge) ist möglich. Da die Diskussion jedoch sehr kontrovers geführt wird, sollte diesbezüglich eine Multicenterstudie oder eine Metaanalyse der Daten durchgeführt werden, um die Power der Studienergebnisse zu erhöhen (Skari und Mitarb. 2000).

Das Ziel der Pränataldiagnostik ist nicht mehr nur die Erkennung der Fehlbildung, sondern auch die Erstellung von Risikofaktoren, um entsprechende Untergruppen definieren zu können, die möglicherweise von anderen speziellen Therapieformen profitieren können.

Die LHR bietet hier prinzipiell einen sehr guten Ansatz, da sie sehr einfach und gut reproduzierbar ist. Leider können die Ergebnisse der vorliegenden Studie die anfänglich sehr optimistischen Daten bezüglich eines Zusammenhangs mit dem Outcome nicht bestätigen. Dieser Fakt wird auch durch die tierexperimentellen und klinischen Studien zur intrauterinen Chirurgie erhärtet, da aus diesen Arbeiten klar hervorgeht, dass die Lungengröße nicht der alleinige prognostische Faktor für das Überleben ist. Vielmehr muß man die dann zwar große Lunge als funktionell unreif betrachten (Thebaud und Mitarb. 1998). Es scheint sogar so zu sein, dass der Verbesserung der Funktion gegenüber der Biometrie eine größere Bedeutung zukommt. Bezieht man das auf die Pränataldiagnostik der kongenitalen Zwerchfellhernie mit der Suche nach Prognosefaktoren, so wird man sicherlich eine Kombination aus biometrischen Methoden (LHR), fetalen Atembewegungen (Atemtyp, Trachealdurchmesser, Atemzugvolumen) und möglicherweise auch der pulmonalen Zirkulation (Widerstandsindices der Pulmonalgefäße, Anzahl der Gefäße; Tests auf pulmonale Reaktivität) verwenden. Problematisch ist hierbei die dann wiederum größere Untersucherabhängigkeit der Untersuchungsmethode die eine weite Verbreitung einschränkt (Sokol und Mitarb. 2002; Kalache und Mitarb. 1998; Chaoui und Mitarb. 1995) .

Als ein weiteres Problem, welches der Lösung noch harrt, ist die Diagnose des Krankheitsbildes Lungenhypoplasie zu nennen (Thebaud und Mitarb. 1999). Solange die Diagnose sicher nur pathologisch – anatomisch zu stellen ist, wird man Schwierigkeiten in der Erfassung der „leichteren“ Fälle haben, die letztlich überleben, aber möglicherweise doch durch eine signifikante Morbidität gekennzeichnet sind.

Auch muß man den verschiedenen Daten über die Steigerung des Lungenwachstums durch Förderung körpereigener Wachstumsfaktoren große Beachtung schenken. Postnatal deutet sich als weitere Behandlungsmöglichkeit die sogenannte „Flüssigkeitsbeatmung“ an (Fauza und Mitarb. 2001).

Ziel weiterer Studien auf dem Gebiet der pränatalen Prognosebeurteilung von Feten mit isolierter Zwerchfellhernie sollte die Herstellung eines Zusammenhangs zwischen pränatalen Daten und postnatalen Beatmungsparametern und der Faktoren der kindlichen Langzeitmorbidity sein.

8.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Anwendung der sonographischen Lungenbiometrie in der Pränataldiagnostik zur Erkennung einer Lungenhypoplasie. Die Lungenhypoplasie ist eine der bedeutendsten pränatal, auftretenden Lungenfehlbildungen. In Autopsiestudien kann man sie mit einer Häufigkeit von 10 – 20 % finden. Klinisch bedeutsame Krankheitsbilder mit der Ausprägung einer Lungenhypoplasie sind der frühe, vorzeitige Blasensprung und die kongenitale Zwerchfellhernie. Krankheitsbilder, die im Allgemeinen mit einer letalen Form einer Lungenhypoplasie einhergehen sind die bilaterale Nierenagenesie und verschiedene Formen schwerer Skelettfehlbildungen.

Neben der Untersuchung der prinzipiellen Erkennbarkeit einer Lungenhypoplasie stand die Frage einer Prognoseeinschätzung bei Hochrisiko – Feten im Mittelpunkt des Interesses.

Im **ersten Abschnitt** wurden anhand definierter Messebenen Normwerte für verschiedene biometrische Parameter (Durchmesser, Länge) der fetalen Lunge erstellt. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von der 15 bis zur 30 SSW. Eine Pilotstudie ergab eine Variabilität zwischen 3 und 9 %, womit die Messebenen als reproduzierbar gelten konnten. Die Meßmethode erwies sich als einfach. Aufgrund der Messmethodik konnten korrespondierende Messpaare ermittelt werden (Messung desgleichen Parameters in zwei verschiedenen Schnittebenen), so dass eine Qualitätskontrolle vorlag. Diese Messpaare wiesen eine sehr gute Korrelation auf.

Die ermittelten Normkurven zeigten eine lineare Zunahme zwischen der 15 und 30 SSW.

Aufgrund der einfachen Untersuchungsmethode bietet sich die Anwendung der Messmethodik in der pränatalen sonographischen Diagnostik der Lungenhypoplasie an.

Im **zweiten Abschnitt** wurde diese Meßmethode mit Hilfe eines Hochrisikokollektivs (N=29) für die intrauterine Entwicklung einer Lungenhypoplasie hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht. Es wurden nur Feten in die Studie einbezogen, bei denen sowohl eine sonographische, als auch eine pathologisch – anatomische Untersuchung erfolgte.

Zur Bestimmung der Validität wurde die sonographische Verdachtsdiagnose Lungenhypoplasie (Messwert < 2 SD) mit der pathologisch – anatomischen Diagnose

Lungenhypoplasie vorhanden oder nicht verglichen. Es konnte leider nur eine sehr geringe Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Messebenen festgestellt werden. Die Vierkammerblickebene wies mit Werten für die Sensitivität von 57% und 44 % sowie für die Spezifität von 42 % und 50 % noch die höchste Validität auf. Die Vierkammerblickebene stellt die typische Einstellung der Lunge und des Herzens im pränatalen Ultraschall dar. Damit erschien ein Einsatz dieser Methode in einem Gesamtkollektiv nicht sinnvoll.

Analysierte man die Daten getrennt nach den unterschiedlichen Ursachen, so konnte man für die einzelnen Krankheitsgruppen eine bessere Validität finden, so dass der Einsatz in einzelnen Risikokollektiven möglicherweise sinnvoll ist.

Feten mit einer kongenitalen Zwerchfellhernie weisen bei einer pränatalen Diagnosestellung in der Regel eine Lungenhypoplasie auf, die entscheidend für die hohe Mortalität dieser Erkrankung verantwortlich ist. Aufgrund der besonderen anatomischen Bedingungen bei dieser Fehlbildung ist die Anwendung der bisher beschriebenen Messmethoden der sonographischen Lungenbiometrie nicht möglich. Mit der Entwicklung der intrauterinen Chirurgie wurde ein neuer biometrischer Parameter in die Beurteilung der Lungengröße bei Feten mit einer Zwerchfellhernie eingeführt. Man spricht von der Lung-to-Head-Ratio, die das Verhältnis der Restlungenfläche zum Kopfumfang charakterisiert. Die bisherigen Daten sind sehr optimistisch hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft dieses Parameters.

In einem **dritten Abschnitt** wurde die Lung-to-Head-Ratio in ihrer prognostischen Aussagekraft bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie untersucht. Neben dem Outcome (Überleben) wurden auch verschiedene neonatale Ventilationsparameter sowie das Risiko der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie untersucht.

Dazu wurden prospektiv 18 Feten mit isolierter Zwerchfellhernie analysiert. In Übereinstimmung mit der Literatur wurden zuerst der Einfluß von verschiedenen Begleitfaktoren (Seite der Hernie, Leberlokalisierung, Fruchtwassermenge bei Diagnosestellung, Gestationsalter bei Diagnosestellung, Gestationsalter bei Geburt) auf das Outcome untersucht. Dabei konnte nur für die Fruchtwassermenge bei der Diagnosestellung ein signifikanter Einfluß auf das Outcome nachgewiesen werden, wenn auch eine rechtsseitige Zwerchfellhernie und ein „liver up“ eine höhere likelihood Ratio bezüglich des postnatalen Versterbens aufwiesen.

Die biometrischen Lungenparameter (anterior-posteriorer und transverser Durchmesser der Lunge, Lung-to-Head-Ratio) wiesen keinen signifikanten Einfluß auf das Outcome auf. Die LHR hatte nur eine sehr geringe Validität in der Vorhersage eines postnatalen Versterbens bei $LHR < 1$ (Sensitivität 25 %; Spezifität 33 %) bzw. in der Vorhersage eines postnatalen Überlebens bei einer $LHR > 1,4$ (Sensitivität 40 %; Spezifität 40 %). Interessanterweise zeigen die vorliegenden Daten eher eine Prognoseverschlechterung bei Zunahme der Lungengröße bei isolierter Zwerchfellhernie.

Desweiteren wurde die pränatal bestimmte Lungengröße (LHR) mit verschiedenen neonatalen Ventilationsparametern (inspiratorischer Druck; inspiratorische O_2 -Konzentration; pO_2 ; pCO_2 , Oxydationsindex) verglichen. Im Gegensatz zu Daten aus der Literatur konnte hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen den prä- und postnatalen Daten gefunden werden.

Abschließend wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der pränatal bestimmten Lungengröße (LHR), den verschiedenen Beatmungsparametern und dem Risiko der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie untersucht. Wir konnten dabei zwar ein hohes Risiko der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie bei hohen Werten des pCO_2 , des inspiratorischen Drucks, der FiO_2 und des Oxydationsindex finden. Jedoch konnte die pränatal bestimmte Lungengröße das Risiko der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie nicht vorhersagen.

Anhand der vorliegenden Daten konnte kein Zusammenhang zwischen der LHR und der Ursache der Hernie („einfache Zwerchfellhernie“ bzw. Zwerchfellagenesie) oder der Lokalisation der Leber gefunden werden.

Aufgrund der vorliegenden Studie müssen wir schlussfolgern, dass die sonographische Lungenbiometrie bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie keine prognostische Aussagekraft in der Vorhersage eines postnatalen Überlebens bzw. Versterbens oder der Charakteristika der postnatalen Beatmung hat.

Die Ergebnisse unterstützen die Überlegungen, dass die kongenitale Zwerchfellhernie ein sehr komplexes Krankheitsbild ist, welches in seinem Schweregrad nicht nur durch einen Parameter (Lungengröße) eingeschätzt werden kann.

Unter diesem Gesichtspunkt muß man den Einsatz dieser Parameter in der Indikationsstellung für eine intrauterine Chirurgie, die zum Teil durch erhebliche Nebenwirkungen gekennzeichnet ist, kritisch überprüfen.

9.

Literaturverzeichnis

1. Achiron R; Strauss S; Seidman DS; Lipitz S; Mashiach S; Goldman B: Fetal lung hyperechogenicity: prenatal ultrasonographic diagnosis, natural history and neonatal outcome *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 6: 40-42
2. Adzick NS; Harrison MR; Glick PL; Nakayama DK; Manning FA; de Lorimier AA: Diaphragmatic hernia in the fetus. prenatal diagnosis and outcome in 94 cases. *J Pediatr Surg* 1985; 20:357-361
3. Adzick NS; Harrison MR; Crombleholme TM; Flake AW; Howell LJ Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 884-889
4. Albanese CT; Lopoo J; Goldstein RB; Filly RA; Feldstein VA; Callen PW; Jennings RW; Farrell JA; Harrison MR: Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 1998; 18:1138-1142
5. Antunes MJ; Greenspan JS; Cullen JA; Holt WA ;Baumgart S; Spitzer AR: Prognosis with preoperative pulmonary function and lung volume assessment in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1995; 96:1117-1122
6. Askenazi SS; Perlman M: Pulmonary hypoplasia: Lung weight and radial alveolar count as a criteria of diagnosis. *Arch Dis Child* 1979; 54:614-618
7. Azarow K; Messineo A; Pearl E; Filler R; Baker G; Bohn D: Congenital diaphragmatic hernia – a tale of two cities: the Toronto experience. *J Pediatr Surg* 1997; 32:395-400
8. Badalian SS; Fox HE; Zimmer EZ; Fifer WP; Stark RI: Patterns of perinatal fluid flow and contractions of the diaphragm in the human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:109-13
9. Bahlmann F; Merz E; Hallermann C; Stopfkuchen H; Krämer W; Hofmann M.. Congenital diaphragmatic hernia: ultrasonic measurement of fetal lungs to predict pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:162 – 168
10. Baker PN; Johnson IR; Gowland PA; Freeman A; Adams V; Mansfield P: Estimation of fetal lung volume using echo-planar magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 1994; 83:951-954

11. Barth PJ.; Rüschoff J: Morphometric study on pulmonary arterial thickness in pulmonary hypoplasia. *Pediatr Pathol* 1992; 12:653 – 663
12. Beierle E.; Langham MR; Cassin S: In utero lung growth of fetal sheep with diaphragmatic hernia and tracheal stenosis. *J Pediatr Surg* 1996; 31:141-147
13. Blott M.; Greenough A: Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Chil* 1988; 63:1146-1150
14. Bohn DJ; Pearl R; Irish MS; Glick PL: Postnatal management of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinat* 1996; 23:843-873
15. Bollmann R; Kalache K; Mau H; Chaoui R; Tennstedt C: Associated malformations and chromosomal defects in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10: 52-59
16. Boiskin I; Brunner JS; Jeanty P: Extralobar intrathoracic sequestration of the lung. *The Fetus*. 199);2: 74-85
17. Bratu I; Flageole H; Laberge JM; Possmayer F; Harbottle R; Kay S; Khalife S; Piedboeuf B: Surfactants levels after reversible tracheal occlusion and prenatal steroids in experimental diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001; 36:122-127
18. Bratu I.; Flageole H; Laberge JM; Chen MF; Piedboeuf B: Pulmonary structural maturation and pulmonary artery remodeling after reversible fetal ovine tracheal occlusion in diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 739-744
19. Broth RE; Wood DC; Rasanen J; Sabogal JC; Komwilaisak R; Weiner S; Berghella V: Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia: the hyperoxygenation test for pulmonary artery reactivity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:940-945
20. Bronstein M; Lewit N; Sujov PO; Makhoul IR; Blazer S: Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: timing of visceral herniation and outcome. *Prenat Diagn* 1995; 15:695-698
21. Castillo RA; Devoe LD; Falls G; Holzman GB; Hadi HA; Fadel HE: Pleural effusions and pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1252-1255

22. Chaoui R; Heling KS; Bollmann R: Sonographische Messungen am fetalen Herzen in der Vierkammerblick-Ebene. Geburtsh Frauenheilk 1994; 54:92-97
23. Chaoui R; Bollmann R; Göldner B; Heling KS; Tennstedt C: Fetal cardiomegaly: Echocardiographic findings and outcome in 19 cases. Fetal Diagn Ther 1994; 9:92-104
24. Chaoui R; Heling KS; Bollmann R; Hoffmann H: Sonoanatomie des fetalen Herzens – Vorschlag einfacher Schnittebenen für den Nichtkardiologen. Ultraschall klin Prax 1991; 6: 59-67
25. Chaoui R; Heling KS; Bollmann R; Kalache K: Die fetale Dopplerechokardiographie. Ultraschall Klin Prax 1993; 8:1-10
26. Chaoui R; Heling KS; Taddei F; Bollmann R: Dopplerechokardiographische Analyse des Blutflusses über den fetalen Aorten- und Pulmonalklappen in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft. Geburtsh Frauenheilk 1995
27. Chaoui R; Taddei F; Rizzo G; Bast C; Lenz F; Bollmann R: Doppler echocardiography of the main stems of the pulmonary arteries in the normal human fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11:173-179
28. Chaoui R; Kalache K; Tennstedt C; Lenz F; Vogel M: Pulmonary arterial Doppler velocimetry in fetuses with lung hypoplasia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999 84:179-85
29. Chaoui R; Taddei F; Bast C; Lenz F; Kalache K; Heling KS; Bollmann R: Standardized planes for Doppler sonography of the fetal lung arteries. Ultraschall Klin Prax 1996; 10: 8-13
30. Chiba T; Albanese CT; Farmer DL; Dowd CF; Filly RA; Machin GA; Harrison MR: Balloon tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: experimental studies. J Pediatr Surg 2000; 35:1566-1570
31. Chitkara U; Rosenberg J; Chervenak FA; Berkowitz GS; Levine R; Fagerstrom RM; Walker B; Berkowitz RL: Prenatal sonographic assessment of the fetal thorax: Normal values. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1069-1074

32. Clark SL; Vitale DJ; Minton SD; Stoddard RA; Sabey PA: Succesful fetal therapy for cystic adenomatoid malformation associated with second-trimester hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 294-295
33. Coakley FV; Lopoo JB; Lu Y; Hricak H; Albanese CT; Harrison MR; Filly RA: Normal and hypoplastic fetal lungs: volumetric assessment with prenatal single-shot rapid acquisition with relaxation enhancement MR Imaging. *Radiology* 2000; 216:107-111
34. Correia-Pinto J; Baptista MJ; Estevao-Costa J; Carvalho JL; Ferreira A; Areiras JC; Leite-Moreira AF: Heart-related indices in experimental diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2000; 35:1449-1452
35. D'Arcy T; Hughes SW; Chiu WSC; Clark T; Milner AD; Saunders D; Maxwell D: Estimation of fetal lung volume using enhanced 3-dimensional ultrasound: a new method and first result. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103-1015-1020
36. D'Alton M; Mercer B; Riddick E; Dudley D: Serial thoracic versus abdominal circumference ratios for the prediction of pulmonary hypoplasia in premature rupture of the membranes remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:658–663
37. Danzer E; Paek BW; Farmer DL; Poulain FR; Farrell JA; Harrison MR; Albanese CT: Congenital diaphragmatic hernia associated with a gastroesophageal duplication cyst: a case report. *J Pediatr Surg* 2001; 36:626-628
38. Deprest JA; Evrard VA; van Ballaer PP; Verbeken E; Vandenberghe L; Lerut TE; Flageole H: Tracheoscopic endoluminal plugging using an inflatable device in the fetal lamb model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 81:165-169
39. Deprest J: Intrauterine surgery in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *ISOUG World congress New York* 2002
40. De Vore GR; Horenstein J; Platt LD: Fetal echocardiography: VI. Assessment of cardiothoracic disproportion: a new technique for the diagnosis of thoracic hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1066 - 1071

41. Dimitriou G; Greenough A; Davenport M; Nicolaides K: Prediction of outcome by computer assisted analysis of lung area on the chest radiograph of infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2000; 35:489-493
42. di Fiore W; Wilson JM: Lung development. *Sem Pediatr Surg*; 1994; 3:221-231
43. Dommergues M; Louis-Sylvestre C; Mandelbrot L; Oury JF; Herlicoviez M; Body G; Gamberre M; Dumez Y: Congenital diaphragmatic hernia: Can prenatal ultrasonography predict outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1377-1381
44. Donnelly LF; Sakurai M; Klosterman LA; DeLong DM; Strife JL: Correlation between findings on chest radiography and survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *AJR* 1999; 173:1589-1593
45. Dubois A; Storme L; Jaillard S; Truffert P; Riou Y; Rakza T; Pierrat V; Gottrand F; Pruvot FR; Leclerc F; Lequien P: Congenital hernia of the diaphragm: A retrospective study of 123 cases recorded in the Neonatal Medicine Department; URHC in Lille between 1985 and 1996. *Arch Pediatr* 2000; 7:132-142
46. Fauza DO; C. Barnewolt C; S.D. Brown; R.W. Jennings: Ultrasound-Guided Fetal Tracheal Occlusion. *J Pediatr Surg* 2002; 37:300-302
47. Fauza DO; Hirschl RB; Wilson JM: Continuous intrapulmonary distension with pefluorocarbon accelerates lung growth in infants with congenital diaphragmatic hernia: Initial experience. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1237-1240
48. Flake AW; Crombleholme TM; Johnson MP; Howell LJ; Adzick NS: Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: Clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1059-1066
49. Fong K; Ohlsson A; Zalev A: Fetal thoracic circumference: A prospective cross-sectional study with real-time ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1154-1160
50. Fox H; Moessinger A: Fetal breathing movements and lung hypoplasia: preliminary human observations. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:531- 535.

51. Garne E; Haeusler M; Barisic I; Gjergja R; Stoll C; Clementi M and the Euroscan Study Group: Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:329-333
52. Geary MP; Chitty LS; Morrison JJ; Wright V; Pierro A; Rodeck C: Perinatal outcome and prognostic factors in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:107-111
53. Geary M: Management of congenital diaphragmatic hernia diagnosed prenatally: An update. *Prenat Diagn* 1998; 18:1155–1158
54. Germain JF; Farnoux C; Pinquier D; Cortez A; Hartmann JF; Sibony O; de Lagausie P; Beaufils F: Can blood gas values predict pulmonary hypoplasia in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg* 1996; 31:1634-1639
55. Guibeaud L; Filiatrault D; Garel L; Grignon A; Dubois J; Miron MC; Dallaire L: Fetal congenital diaphragmatic hernia: accuracy of sonography in the diagnosis and prediction of the outcome after birth. *AJR* 1996; 166:1195-1202
56. Graf JL; Gibbs DL; Adzick NS; Harrison MR: Fetal hydrops after in utero tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1997; 32:214-215
57. Hajdu J; Verebly T; Papp Z: Congenital diaphragmatic hernia: can prenatal ultrasonography predict outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: letter to the editor
58. Harrison MR; Adzick NS; Flake AW; Vanderwall KJ; Bealer JF; Howell LJ; Farrell JA; Filly RA; Rosen MA; Sola A; Goldberg JD: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1339-1348
59. Harrison MR; Mychaliska GB; Albanese CT; Jennings RW; Farrell JA; Hawgood S; Sandberg P; Levine AH; Lobo E; Filly RA: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1017-1022

60. Harrison MR; Bressak MA; Churg HM; de Lorimier AA: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero; II: Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth. *Surgery*; 1980; 88:260-266
61. Harrison MR; Adzick NS; Estes JM; Howell LJ: A prospective study for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA* 1994; 271:382-384
62. Harstadt TW; Twickler DM; Leveno KJ; Brown CEL: Antepartum prediction of pulmonary hypoplasia: an elusive goal? *Am J Perinat* 1993; 10:8-11
63. Hasegawa T; Kamata S; Imura K: Use of lung-thorax-transverse area ratio in the antenatal evaluation of lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Clin Ultrasound* 1990; 18:705-709
64. Heling KS; Chaoui R; Huber K; Bollmann R: Sensitivität und Spezifität der fetalen Lungenbiometrie in der pränatalen Diagnostik der Lungenhypoplasie. *Arch Gynecol Obstet* 1996; 258:129
65. Heling KS; Chaoui R; Bollmann R: Die sonographische Biometrie der fetalen Lunge - Meßebenen und Referenzwerte. *Zentralbl Gynäkol Geburtsh* 1997; 119:625-632
66. Heling KS; Tennstedt C; Chaoui R; Kalache K; Hartung J; Bollmann R: Reliability of prenatal sonographic lung biometry in the diagnosis of pulmonary hypoplasia. *Prenat Diagn* 2001; 21:649-657
67. Heling KS; Kalache K; Chaoui R; Kirchmair F; Tennstedt C; Bollmann R: Kongenitale zystische Fehlbildungen der Lunge – Pränatale Diagnostik und fetal outcome. *Geburtsh Frauenheilk* 1995; 57:256–262
68. Heling KS; Chaoui R; Bollmann R: Unusual case of a fetus with congenital, cystic-adenomatoid malformation of the lung associated with trisomy 13. *Prenat Diagn* 2003
69. Heling KS; Tennstedt C; Bollmann R: Congenital arteriovenous malformation of the lung. Case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:514-517

70. Heling KS; Sarut Lopez A; Machlitt A; Bollmann R; Chaoui R: The validity of using the lung-to-head ratio as a prognostic factor in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 11-12
71. Heling KS; Hartung J; Chaoui R; Kalache K; Bollmann R: Natural history of 23 Fetuses with hyperechogenic lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:118
72. Heling KS; Chaoui R; Hartung J; Kalache K; Bollmann R: Hyperechogene Lungenfehlbildungen des Feten. Pränatale Diagnose und Outcome bei 29 Feten. *Z Geburtsh Neonatol* 1999; 203:86
73. Heling KS; Chaoui R; Hartung J; Bollmann R; Sonographic Anatomy of the fetal Lung. *Pädiatr Grenzgeb* 1994; 33:323–324
74. Heling KS; Kalache K; Chaoui R; Bollmann R: Die Anwendung der Color – Power–Angiosonographie (CPA) in der pränatalen Diagnostik der Lungensequestration. *Perinatalmedizin* 1997; 9:103
75. Heling KS; Chaoui R; Tennstedt C; El-Chiriki Z; Bollmann R: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung Type III: Prenatal diagnosis of three cases in the 2nd trimester. *Pädiatr Grenzgeb* 1994; 33:341
76. Hislop A; Reid L: Formation of the pulmonary vasculature. In: *Development of the lung. In: Lung biology in Health and Disease. Vol. 6. New York: Marcel Decker. 1977; 37-86*
77. Hubbard AM; Adzick NS; Crombleholme TM; Coleman BG; Howell LJ; Haselgrove JC; Mahboubi S: Congenital chest lesions: diagnosis and characterization with prenatal MR Imaging. *Radiology* 1999; 212:43-48
78. Hubbard AM; Crombleholme TM; Adzick NS; Coleman BG; Howell LJ; Meyer JS; Flake AW: Prenatal MRI evaluation of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol* 1999; 16:407-413
79. Howe DT; Kilby MD; Sirry H: Structural chromosome anomalies in congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 1996; 16:1003-1009

80. Huddy CL; Boyd PA; Wilkinson AR; P. Chamberlain P: Congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis , outcome and continuing morbidity in survivors. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106:1192-1196
81. Inbar O; Achiron R; Jaffe R: Abnormalities of fetal neck and thorax. In: Textbook of fetal ultrasound. Ed: R Jaffe; The-Hung Bui; Parthenon publishing 1998; 129-142
82. Jesudason EC; Connell MG; Fernig DG; Lloyd DA; Losty PD: Early lung malformations in congenital diaphragmatic hernia: J Pediatr Surg 2000; 35:124-128
83. Johnson A; Callan NA; Bhutani VK; Colmorgen GHC; Weiner S; Bolognese RJ: Ultrasonic ratio of fetal thoracic to abdominal circumference: An association with fetal pulmonary hypoplasia; Am J Obstet Gynecol 1987; 157:764-769
84. Kalache KD; Chaoui R; Paris S; Bollmann R: Prenatal diagnosis of right lung agenesis using color Doppler and magnetic resonance imaging. Fetal Diagn Ther 1997; 12:360-362
85. Kalache KD; Chaoui R; Hartung J; Wernecke KD; Bollmann R: Doppler assessment of tracheal fluid flow during fetal breathing movements in cases of congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12: 27-32
86. Kalache KD; Chaoui R; Tennstedt C; Bollmann R: Prenatal diagnosis of laryngeal atresia in two cases of congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS). Prenat Diagn 1997; 17: 577-581
87. Kamata S; Sawai T; Usui N; Nose K; Kitayama Y; Nakai H; Okuyama H; Okada A; Kawaguchi H; Chiba Y: Bilateral diaphragmatic hernia followed by fetal ultrasonography. Fetal Diagn Ther 2001; 16: 248-250
88. Keramidis E; Hooper SB; Harding R: Effect of gestational age on the increase in fetal lung growth following tracheal obstruction. Experimental Lung Research 1996; 22:283-298
89. Keijzer R; Liu J; Deimling J; Tibboel D; Post M: Dual – hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. Am J Pathol 2000; 156:1299-1306

90. Kilbride HW; Yeast J; Thibeault DW: Defining limits of survival: lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. *Am J obstet Gynecol* 1996; 175:675-681
91. Kitano Y; Kanai M; Davies P; Allmen D; Yang EY; Radu A; Adzick NS; Flake AW: Lung growth induced by prenatal tracheal occlusion and it's modifying factors: a study in the rat model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001; 36:251-259
92. Kitano Y; Flake AW; Quinn TM; Kanai M; Davies P; Allmen D: Lung growth induced by tracheal occlusion in the sheep is augmented by airway pressurization. *J Pediatr Surg* 2000; 35:216-222
93. Kossel H; Bauer K; Kewitz G; Karaca S; Versmold H: Do we need new indications for ECMO in neonates pretreated with high-frequency ventilation and / or inhaled nitric oxide ? *Intensive Care Med* 2000; 26:1489-1495
94. Kurkinen RM; Koivisto M; Jouppila P: Perinatal and neonatal outcome and late pulmonary sequelae in infants born after preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998; 92:408-415
95. Laberge JM; Flageole H; Pugash D; Khalife S; Blair S; Filiatraut D: Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16:178-186
96. Lam YH; Tang MHY; Yuen ST: Ultrasound diagnosis of fetal diaphragmatic hernia and complex congenital heart disease at 12 weeks gestation-a case report. *Prenat Diagn* 1998; 18:1159-1162
97. Langham MR; Kay DW; Ledbetter DL; Frentzen B; Sanford LL; Richards DS: Congenital diaphragmatic hernia: Epidemiology and outcome. *Clin Perinat* 1996; 23:671-689
98. Laudy JAM; Gaillard JLJ; van Anker JN; Tibboel D; Wladimiroff JW: Doppler ultrasound imaging: a new technique to detect lung hypoplasia before birth ? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:189-192
99. Laudy JAM; Wladimiroff JW: The fetal lung 1: developmental aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:284-290

100. Laudy JAM; Wladimiroff JW: The fetal lung 2: pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 482–494
101. Laudy JAM; Janssen MMM; Struyck PC; Stijnen T; Wladimiroff JW: Three-dimensional ultrasonography of normal fetal lung volume: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:13-16
102. Laudy JAM; Van Gucht M; Van Dooren MF; Wladimiroff JW: Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal sonographic markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:60
103. Lauria MR; Gonik B; Romero R: Pulmonary hypoplasia: Pathogenesis, Diagnosis, and Antenatal Prediction. *Obstet Gynecol* 1995; 86:466-475
104. Lee A; Kratochwil A; Stümpflen I; Deutinger J; Bernaschek G: Fetal lung volume determination by three-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:588-592
105. Leung JWT; Coakley FG; Hricak H; Harrison MR; Farmer DL; Albanese CT; Filly RA: Prenatal MR Imaging of congenital diaphragmatic hernia. *AJR* 2000; 174:1607-1612
106. Levin DL: Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in congenital left sided diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 1978; 92:805–809
107. Lien JM; Colmorgen GH; Gebret JF: Spontaneous resolution of fetal pleural effusion diagnosed during the second trimester. *JCU* 1990;18:54 56.
108. Lipshutz GS; Albanese CT; Feldstein VA; Jennings RW; Housley HAT; Beech R; Farrell JA; Harrison MR: Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1634-1636
109. Lucaya J; Garcia-Conesa JA; Bernado L: Pulmonary sequestration associated with unilateral pulmonary hypoplasia and massive pleural effusion. A case report and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1984; 14: 228-229

110. Maeda H; Nagata H; Tsukimori K; Satoh S; Koyanagi T; Nakano H: Prenatal evaluation and obstetrical management of fetuses at risk of developing lung hypoplasia. *Perinat. Med.* 1993; 21:355-361
111. Mahieu-Caputo D; Sonigo P; Dommergues M; Fournet JC; Thalabard JC; Abarca C; Benachi A; Brunelle F; Dumez Y: Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *BJOG* 2001; 108:863-868
112. Manni M; Heydanus R; Den Hollander NS; Stewart PA; De Vogelaere CH; Wladimiroff JW: Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: a retrospective analysis of 28 cases. *Prenat Diagn* 1994; 14:187-190
113. Marino T; Wheeler PG; Simpson LL; Craigo SD; Bianchi DW: Fetal diaphragmatic hernia and upper limb anomalies suggest Brachmann-de Lange syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22:144-147
114. Merki-Feld GS; Passweg D; Stoll W: Früher vorzeitiger Blasensprung und Risiko einer Lungenhypoplasie beim Feten; *Geburtsh Frauenheilk* 1992; 52:778-779
115. Merz E; Wellek S; Bahlmann F; Weber G: Sonographische Normkurven des fetalen knöchernen Thorax und der fetalen Lunge. *Geburtsh Frauenheilk* 1995; 55:77-82
116. Merz E; Miric – Tesanic D; Bahlmann F; Weber G; Hallermann C: Prenatal Sonographic Chest and Lung Measurements for Predicting Severe Pulmonary Hypoplasia. *Prenat Diagn* 1999; 19:614-619
117. Merz E: Biometrie des Fetus im II. und III. Trimenon. In: *Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe. Lehrbuch und Atlas. Band 2 Geburtshilfe*; 2002; 139-160
118. Metkus AP; Filly RA; Stringer MD; Harrison MR; Adzick NS: Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996; 31:148-152

119. Moessinger AC; Bassi GA; Balantyne G; Collins MH; James CS; Blanc WA: Experimental production of pulmonary hypoplasia following amniocentesis and oligohydramnios; *Early Hum Dev* 1983; 8:343-350
120. Moore KL; Persaud TVN; Shiota K: *Color Atlas Of Clinical Embryology*. W.B. Saunders Company 1994; chapter 8: The Respiratory System 145-151
121. Moss RL; Chen CM; Harrison MR: Prosthetic patch durability in congenital diaphragmatic hernia: a long-term follow-up study. *J Pediatr Surg* 2001; 36:152-154
122. Muraskas JK; Husain A; Myers TF; Anderson CL; Black PR: An association of pulmonary hypoplasia with unilateral agenesis of the diaphragm. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 999-1002
123. Muratore CS; Kharasch V; Lund DP; Sheils C; Friedman S; Brown C; Utter S; Jaksic T; Wilson JM: Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *J Pediatr Surg* 2001; 36:133-140
124. Muratore CS; Utter S; Jaksic T; Lund DP; Wilson JM: Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1171-1176
125. Nagaya M; Kato J; Niimi N; Tanaka S; Tanaka T: Analysis of patients with congenital diaphragmatic hernia requiring pre-operative extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Pediatr Surg Int* 1998; 14:25-29
126. Nakamura Y; Yamamoto I; Fukuda S; Hashimoto T: Pulmonary acinar development in diaphragmatic hernia. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115:372-376
127. Nicolaides KH; Azar GB: Thoraco-Amniotic Shunting. *Fetal Diagn Ther* 1990; 5:153-164
128. Nimrod C; Varela-Gittings F; Machin G; Campell D; Wesenberg R: The effect of prolonged membrane rupture on fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 540-543

129. Nimrod C; Davies D; Iwanicki S; Harder J; Persaud D; Nicholson S: Ultrasound prediction of pulmonary hypoplasia. *Obstet Gynecol* 1986; 68:495-498
130. Nimrod C; Nicholson S; Davis D: Pulmonary hypoplasia testing in clinical obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:277-280
131. Nobuhara KK; Wilson JM: Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 1996; 5:234-242
132. Noimark L; Sellwood M; Wyatt J; Yates R: Transposition of the great arteries, ventricular septal defect and diaphragmatic hernia in a fetus: the role of prenatal diagnosis in helping to predict postnatal survival. *Prenat Diagn* 2000; 20: 924-926
133. Ohlsson A; Fong K; Rose T; Hannah M; Black D; Heyman Z; Gonen R: Prenatal ultrasonic prediction of autopsy - proven pulmonary hypoplasia. *Am J Perinat* 1992; 9:334 - 337
134. O'Callaghan C; Small P; Chapman B; Coxon R; Glover P; Turner R: Determination of individual and total lung volumes using nuclear magnetic resonance echo-planar imaging. *Ann Radiol* 1987; 30:470-472
135. Page DV; Stocker JT: Anomalies associated with pulmonary hypoplasia. *Am Rev Respir Dis* 1982 ; 125 :216-221
136. Paladini D; Chita SK; Allan LD: Prenatal measurement of cardiothoracic ratio in evaluation of heart disease. *Arch Dis Child* 1990; 65:20-23
137. Paladini D; Palmieri S; Celentano E; Guida F; Salviati M; Morra T; Martinelli P: Pulmonary venous blood flow in the human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:27-31
138. Perlman M; Levin M: Fetal pulmonary hypoplasia, anuria and oligohydramnios: Clinicopathologic observations and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118:1119-1123

139. Pflieger KM; Wapner RJ; Kuhlman KA; Spitzer AR: Congenital diaphragmatic hernia: prognosis and prenatal detection. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10: 393-399
140. Pilu G; Nicolaides K: Diagnosis of fetal abnormalities. The 18 – 23 week scan. Parthenon Publishing London 1999; Appendix III: Fetal biometry at 14 – 40 weeks of gestation. 131-138
141. Pöhls UG; Rempen A: Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:6-12
142. Puri P; Wester T: Historical aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 1997; 12:95-100
143. Rasheed A; Tindall S; Cueny DL; Klein MD; Delaney-Black V: Neurodevelopment outcome after congenital diaphragmatic hernia: Extracorporeal Membrane Oxygenation before and after surgery. *J Pediatr Surg* 2001; 36:539-544
144. Reale FR; Esterly JR: Pulmonary hypoplasia: A morphometric study of the lungs of infants with diaphragmatic hernia, anencephaly and renal malformations. *Pediatrics* 1973; 51:91-96
145. Reyes C; Chang LK; Waffarn F; Mir H; Warden MJ; Sills J: Delayed repair of congenital diaphragmatic hernia with early high-frequency oscillatory ventilation during preoperative stabilization. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1010-1016
146. Rittler M; Mazzitelli N; Grandi C; Vauthay L; Fuksman R; Bernal L: Renal enlargement in the fetus and newborn with congenital diaphragmatic hernia: a refuted hypothesis. *J Pediatr Surg* 2000; 35:442-445
147. Roberts A: Prenatal diagnosis of pulmonary hypoplasia. *Prenat Diagn* 2001; 21: 304-307
148. Roberts AB; Mitchell JM: Pulmonary hypoplasia and fetal breathing in premature rupture of membranes; *Early Hum Dev* 1995; 41:27-37

149. Roberts AB; Mitchell JM: Direct ultrasonographic measurement of fetal lung length in normal pregnancies and pregnancies complicated by prolonged rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1560–1566
150. Rodeck CH; Fisk NM; Fraser DI; Nicolini U: Long term drainage of fetal hydrothorax. *N Engl J Med* 1988; 319:1135
151. Rotschild A; Ling EW; Puterman ML; Farquharson D: Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:46-52
152. Sakurai Y; Azarow K; Cutz E; Messineo A; Pearl R; Bohn D: Pulmonary barotrauma in congenital diaphragmatic hernia: a clinicopathologic correlation. *J Pediatr Surg* 1999; 34:1813-1817
153. Sbragia L; Paek BW; Filly RA; Harrison MR; Farrell JA; Farmer DL; Albanese CT: Congenital diaphragmatic hernia without herniation of the liver: Does the Lung-to Head Ratio predict survival *J Ultrasound Med* 2000; 19:845–848
154. Schlembach D; Zenker M; Trautmann U; Ulmer R; Beinder E: Deletion 15q24-26 in prenatally detected diaphragmatic hernia: increasing evidence of a candidate region for diaphragmatic development. *Prenat Diagn* 2001; 21:289-292
155. Sharland GK; Lockhart SM; Heward AJ; Allan LD: Prognosis in fetal diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:9-13
156. Sherer DM; Abramowicz JS; Woods JR: Can prenatal ultrasound predict pulmonary hypoplasia? *J Diagn Med Sonography* 1993; 9:68-72
157. Shepard TH; Shi M; Fellingham GW: Organ weight standard for human fetuses. *Pediatr Pathol* 1988; 7:513
158. Shehata SMK; Sharma HS; van der Staak FH; van de Kaa-Hulsbergen C; Moi WJ; Tibboel D: Remodeling of pulmonary arteries in human congenital diaphragmatic hernia with or without extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 2000; 35:208-215

159. Singh SJ; Cummins GE; Cohen RC; Cass D; Harvey JG; Martin HC; Pitkin J; Shun A; Glasson MJ: Adverse outcome of congenital diaphragmatic hernia is determined by diaphragmatic agenesis, not by antenatal diagnosis. *J Pediatr Surg* 1999; 34:1740-1742
160. Skari H; Bjornland K; Haugen G; Egeland T; Emblem R: Congenital diaphragmatic hernia: a metanalysis of mortality factors. *J Pediatr Surg* 2000; 35:1187-1197
161. Skarsgard ED; Meuli M; Vanderwall KJ; Bealer JF; Adzick NS; Harrison MR: Fetal endoscopic tracheal occlusion (Fetendo-Plug) for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1335-1338
162. Sohn C; Tercanli S; Holzgreve W: Biometrie im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft. In: *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. vollständig überarbeitete Auflage 2003; 2003; 354-367
163. Sokol J; Bohn D; Lacro RV; Ryan G; Stephens D; Rabinovitch M; Smallhorn J; Hornberger LK: Fetal pulmonary artery diameters and their association with lung hypoplasia and postnatal outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1085-1090
164. Somaschini M; Locatelli G; Salvoni L; Bellan C; Colombo A: Impact of new treatments for respiratory failure on outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr* 1999; 158:780-784
165. Song MS; Yoo SJ; Smallhorn JF; Mullen JB; Ryan G; Hornberger LK: Bilateral congenital diaphragmatic hernia: diagnostic clues at fetal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 255-258
166. Songster GS; Gray DL: Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia using ultrasonic chest circumference; *Obstet Gynecol* 1989; 73:261-266
167. Stocker JT; Madewell JE; Drake RM: Congenital cystic adenomatoid malformations of the lung: classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 1977;8:155-171
168. Texeira J; Sepulveda W; Hassan J; Cox PM; Singh MP: Abdominal circumference in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: correlation

- with hernia content and pregnancy outcome. *J Ultrasound Med* 1997; 16:407-410
169. Thebaud B; Saizou C; Farnoux C; Hartman JF; Mercier JC; Beufls F: Congenital diaphragmatic hernia. II: Is pulmonary hypoplasia an indefinable obstacle ? *Arch Pediatr* 1999; 6:186-198
 170. Thebaud B; Mercier JC; Dinh-Xuan AT: Congenital diaphragmatic hernia. A cause of persistent pulmonary hypertension of the newborn which lacks an effective therapy. *Biol Neonat* 1998; 74:323-336
 171. Thibeault DW; Beatty EC; Hall RT; Bowen SK; O'Neill DH: Neonatal hypoplasia with premature rupture of fetal membranes and oligohydramnios. *J Pediatr*;107; 1985; 273-277
 172. Vanderwall KJ; Filly RA; Harrison MR: Congenital diaphragmatic hernia. In: *Ultrasound and Fetal Therapy*. Eds. MI Evans and CH Rodeck; Parthenon Publishing London 2000; page 31 ff
 173. Vanderwall KJ; Kohl T; Adzick NS; Silverman NH; Hoffman JI; Harrison MR: Fetal diaphragmatic hernia: echocardiography and clinical outcome. *J Pediatr Surg* 1997; 32:223-225
 174. Vintzileos AM; Campbell WA: Comparison of six different ultrasonic methods for predicting lethal fetal pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:606-612
 175. Vintzileos AM: Prenatal detection of lethal pulmonary hypoplasia: opinion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:163-164
 176. Walsh DS; Hubbard AM; Olutoye OO; Howell LJ; Crombleholme TM; Flake AW; Johnson MP; Adzick NS: Assessment of fetal lung volumes and liver herniation with magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1067-1069
 177. Wigglesworth JS; Desai R; Guerrini P: Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and their possible significance. *Arch Dis Child* 1981; 56:606-615

178. Wigglesworth JS; Desai R; Hislop AA: Fetal lung growth in congenital laryngeal atresia. *Pediatr Pathol* 1987; 7:515-525
179. Wild YK; Piasecki GJ; De Paepe MD; Luks FI: Short-term occlusion in fetal lambs with diaphragmatic hernia improves lung function, even in the absence of lung growth. *J Pediatr Surg* 2000; 35:775-779
180. Wilson JM; di Fiore JW; Peters CA: Experimental fetal tracheal ligation prevents the pulmonary hypoplasia associated with fetal nephrectomy: Possible application for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994; 29:248-257
181. Wilson JM; Lund DP; Lillehei CW; Vacanti JP: Congenital diaphragmatic hernia- a tale of two cities : the Boston experience. *J Pediatr Surg* 1997; 32:401-405
182. Winn HN; Chen M; Amon E; Leet TL; Shumway JB; Mostello D: Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes – a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1638-1644
183. Witters I; Devriendt K; Moerman P; van Hule C; Fryns JP: Diaphragmatic hernia as a echographic sign in Alpert syndrome. *Prenat Diagn* 2000; 20:404-406
184. Wladimiroff JW: Predicting pulmonary hypoplasia: assessment of lung volume or lung function or both ? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11:164-166
185. Yoshimura S; Masuzaki H; Gotoh H; Fukuda H; Ishimaru T: Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: Comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 477-483

Lebenslauf

Name: Kai – Sven Heling

Akademischer Grad: Dr. med.

Geburtsdatum: 05.02.1967

Staatsbürgerschaft: Deutsch

Schulbildung: 1973 – 1983 Allgemeinbildende Schule Fürstenwalde
1983 – 1985 Abitur Fürstenwalde

Vorpraktikum: 1985 – 1986 Arbeit als Krankenpfleger im Städtischen Krankenhaus Fürstenwalde

Medizinstudium: 1986–1992, Humboldt–Universität Berlin,

Berufslaufbahn: seit 1.9.1992 als Assistent und seit 1998 als Facharzt in der Universitätsfrauenklinik der Charité
Seit 1999 Funktionsoberarzt
Seit Juni 2002 Oberarzt der Klinik

Facharzt: Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe seit 1998

Subspezialisierung: wissenschaftliche Arbeit in Geburtshilfe und Pränataler Diagnostik

Akadem. Graduierung: 1989 Diplomarbeit mit dem Thema:
Biometrie des fetalen Herzens. Vergleich zwischen Ultraschallmessungen und pathologisch – anatomischen Messungen..
1993 Dr. med. mit dem Thema:
Normale Biometrie und Funktion des fetalen Herzens. Eine B-mode, dopplersonographische und pathologisch – anatomische Untersuchung..

Spezielle Weiterbildungen: Mitglied der DEGUM seit 1996
DEGUM Stufe II seit 1998
Mitglied AK fetale Echokardiographie
Diploma in Fetal Medicine seit 2001

Kai – Sven Heling

Berlin, im Februar 2003

Index

Assoziierte Fehlbildungen, 69, 70

Atembewegungen, 20, 125

Aussackungsperiode, 26

Begleitfaktoren im Ultraschall, 71, 73, 74, 82, 84, 85, 86, 106, 108, 109, 110, 111, 129

Bilaterale Nierenagenesie, 28, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64

Chromosomenstörungen, 69, 70, 74

Dreidimensionaler Ultraschall, 115

ECMO, 118, 119, 120, 121

Embryonale Periode, 25

Fehlbildungen der Lunge, 21, 22, 28

Früher vorzeitiger Blasensprung, 16, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65

Fruchtwassermenge und Zwerchfellhernie, 86, 108, 109, 129

Geburtshilfliches Management, 28, 51, 125

Intrauterine Chirurgie, 71, 122, 123, 124, 125, 130

Kanalikuläre Periode, 25

Kopfumfang, 78

Lungenbiometrie, 17, 19, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 42, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 65, 66, 73, 87, 88, 106, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 128

Lungenentwicklung, 26, 123, 125

Lungenhypoplasie, 16, 26, 27, 28, 29, 31, 50, 51, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 65, 66, 68, 111, 116, 119, 125, 128

Lungen-Körper-Gewichtsquotient, 27, 52

Lung-to-Head-Ratio, 74, 79, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 112, 113, 114, 115, 123, 129

MRT, 116, 125

Operationsmethode, 105, 110, 111, 124, 125

Persistenz der fetalen Zirkulation, 28

Pleuraerguß, 28, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63

Pseudoglanduläre Periode, 25

Pulmonalgefäße, 20, 125

Pulmonale Hypertonie, 28, 73, 80, 121, 123, 125

RAC – Wert, 27, 52

Seitenlokalisation der Hernie, 82, 108, 109, 110, 129

Skelettfehlbildung, 28, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 65

Trachealokklusion, 122, 123, 124

Validität, 62, 63, 64, 66, 91, 125, 130

Ventilationsparameter, 73, 80, 93, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 106, 118, 119, 120, 121, 129

Zwerchfellhernie, 16, 32, 64, 65, 67, 69, 70, 72, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 129, 130